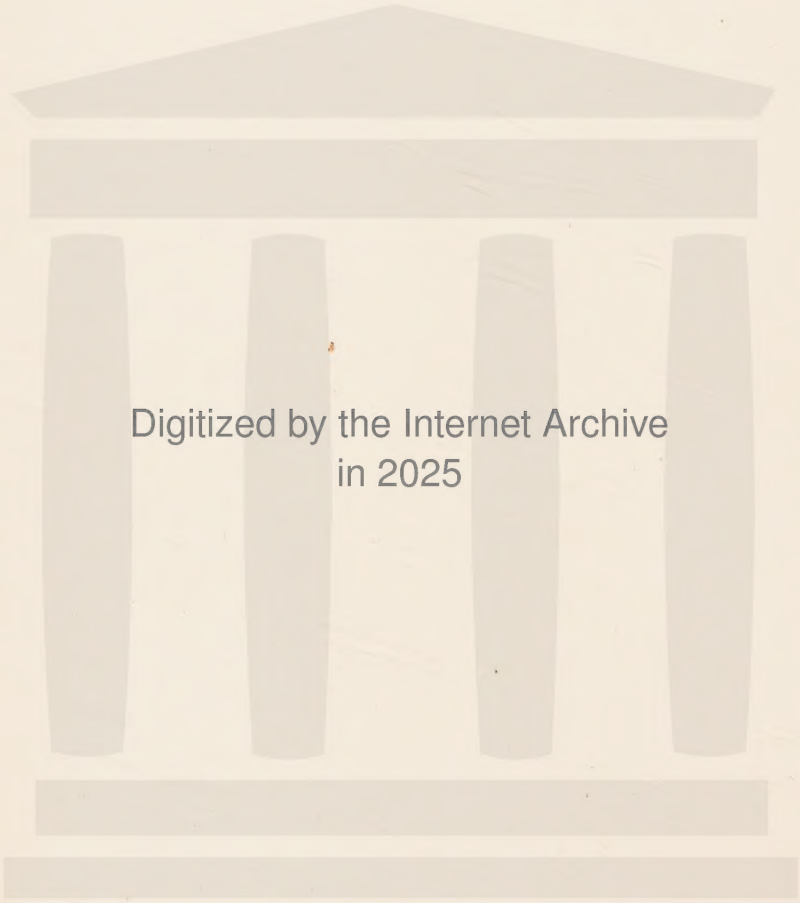
LANE MEDICAL LIBRARY STANFORD
2 45 0380 1262

LANE

MEDICAL LIBRARY

LEVI COOPER LANE FUND


Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/verdauungundverd0000bpba

HANDBUCH DER NORMALEN UND PATHOLOGISCHEN PHYSIOLOGIE

MIT BERÜCKSICHTIGUNG DER EXPERIMENTELLEN PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

A. BETHE · G. v. BERGMANN

G. EMBDEN · A. ELLINGER†

FRANKFURT A. M.

DRITTER BAND

B./II. VERDAUUNG UND VERDAUUNGSAPPARAT

BERLIN

VERLAG VON JULIUS SPRINGER

1927

VERDAUUNG UND VERDAUUNGSAPPARAT

BEARBEITET VON

B. P. BABKIN · G. v. BERGMANN · M. BERGMANN · H. BLUNTSCHLI
A. ECKSTEIN · L. ELEK · H. EPPINGER · R. FEULGEN · H. FULL
O. GOETZE · F. GROEBBELS · N. GULEKE · G. CHR. HIRSCH
H. HUMMEL · H. J. JORDAN · H. KALK · G. KATSCH · PH. KLEE
M. KOCHMANN · E. MAGNUS-ALSLEBEN · J. MAREK · E. NIRENSTEIN · J. PALUGYAY · H. RIETSCHEL · E. ROMINGER · P. RONA
R. ROSEMANN · F. ROSENTHAL · A. SCHEUNERT · M. SCHIEBLICH
E. SCHMITZ · K. SUESSENGUTH · P. TRENDELENBURG
H. H. WEBER · K. WESTPHAL · R. WINKLER

MIT 292 ABBILDUNGEN

BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1927

LANE LIBRARY

ALLE RECHTE, INSBESONDERE DAS DER ÜBERSETZUNG
IN FREMDE SPRACHEN, VORBEHALTEN.
COPYRIGHT 1927 BY JULIUS SPRINGER IN BERLIN.

Inhaltsverzeichnis.

Vergleichende Physiologie des Verdauungsapparates.

Seite

Die Nahrungsaufnahme bei Protozoen. Von Privatdozent Dr. Edmund Nirenstein-Wien. Mit 16 Abbildungen 3

Die Verdauungsvorgänge bei Protozoen. Von Privatdozent Dr. Edmund Nirenstein-Wien. Mit einer Abbildung 15

Ciliaten 16
Rhizopoden 20

Einige vergleichend-physiologische Probleme der Verdauung bei Metazoen. (Typen des Nahrungsgewinns und der Nahrungszerkleinerung, extra- und intraplasmatische Verdauung, Darmbau, Sekretion und Enzyme.) Von Professor Dr. Hermann J. Jordan und Privatdozent Dr. Gottwalt Christian Hirsch-Utrecht. Mit 49 Abbildungen 24

I. Die extraplasmatische Verdauung 24
A. Mikrophage Tiere 25
1. Typus: Die reinen Partikelfresser 25
2. Typus: Die Sauger 35
B. Die makrophagen Tiere (Zerkleinerer) 36
3. Typus: Die Schlinger 37
4. Typus: Die Kauer 47
5. Typus: Die Kratzer 51
6. Typus: Die Außenverdauer 56
7. Typus: Die Parenteralen 59
C. Beziehungen zwischen Darmbau und Nahrungsaufnahme 61
II. Die intraplasmatische Verdauung 65
III. Die Sekretion der Verdauungssäfte bei Wirbellosen 77
1. Das allgemeine Vorkommen von sichtbaren Sekretelementen und sekretorischen Zellveränderungen in den Sekretzellen 77
2. Sekretion auf künstlichen Reiz 80
3. Die kontinuierliche oder Hungersekretion 81
4. Die reaktive Sekretion und ihr Arbeitsrhythmus 81
5. Fälle, in denen Resorption und Sekretion in ein und derselben Zelle stattfinden und in denen die Resorpta vermutlich mit zum Aufbau der Sekrete gebraucht werden 89
IV. Die Enzyme der Wirbellosen 90
1. Der Habitus der verdauenden Säfte Wirbelloser 90
2. Verdauende Säfte in Gallert- und Schleimform 91
3. Welche bestimmten Enzyme kommen bei Wirbellosen allgemein vor? . 92
4. Besonderheiten des Vorkommens einzelner Enzyme bei Wirbellosen . . 94
5. Enzymindividuen, Enzymgemische und Enzymketten 96

Über tierverdauende Pflanzen. Von Privatdozent Dr. Karl Suessenguth-München 102

Normale und pathologische Physiologie des Verdauungsapparates der höheren Tiere, insbesondere des Menschen.

Die Verdauungsstoffe.

Chemie der Kohlehydrate. Von Professor Dr. Max Bergmann-Dresden 113
A. Definition 114
B. Allgemeine Eigenschaften 114

Seite

I. Einfache Zuckerarten . . . 114
II. Glucoside . . . 117
III. Ester der Zucker . . . 119
IV. Hydrazinderivate der Zucker . . . 122
V. Reduktion und Oxydation der Zuckerarten . . . 124
VI. Verhalten der Zuckerarten gegen Säuren und Alkalien . . . 126
VII. Synthese der Zuckerarten . . . 128
C. Spezielle Beschreibung . . . 129
I. Monosaccharide . . . 129
II. Zuckerähnliche Dissaccharide und Polysaccharide . . . 138
III. Zuckeranhydride . . . 143
IV. Desoxyzucker . . . 145
V. Stickstoffhaltige Zucker . . . 146
VI. Aldehyd- und Ketosäuren . . . 148
VII. Glucoside und Nucleoside . . . 150
VIII. Komplexe Kohlehydrate . . . 151
D. Nachweis und Bestimmung der Kohlehydrate . . . 157
E. Anhang: Cyclohexanole, Cyclohexite . . . 158

Chemie der Fette (Fette und Wachse, Phosphatide, Sterine und Sterinverbindungen, auch Gallensäuren). Von Professor Dr. Ernst Schmitz-Breslau . . . 160

Allgemeine Eigenschaften der Lipoide . . . 161
Einteilung der Lipoide . . . 161
1. Die Neutralfette . . . 162
2. Die Wachse . . . 166
3. Die Phosphatide . . . 169
4. Die Sterine . . . 183
a) Die Zoosterine . . . 183
b) Die Phytosterine . . . 198
5. Die Gallensäuren . . . 201

Chemie der Eiweißkörper. Von Professor Dr. Robert Feulgen-Gießen . . . 214

A. Definition . . . 214
B. Die einfachsten Bausteine der Eiweißkörper (Aminosäuren) . . . 216
I. Allgemeine Eigenschaften der Aminosäuren . . . 216
II. Die Isolierung der Aminosäuren . . . 220
III. Die einzelnen Aminosäuren . . . 222
a) Aliphatische Aminosäuren . . . 222
1. Monoaminosäuren . . . 222
2. Diaminosäuren . . . 224
3. Zweibasische Aminosäuren . . . 225
4. Oxyaminosäuren . . . 227
5. Schwefelhaltige Aminosäuren . . . 227
b) Cyclische Aminosäuren . . . 229
1. Cyclische Aminosäuren mit Alanin als Seitenkette . . . 229
α) Benzolderivate . . . 229
β) Heterocyclische Aminosäuren . . . 230
2. Cyclische Iminosäuren, deren Stickstoff im Kern sitzt . . . 232
IV. Anhang . . . 233
C. Die Eigenschaften der Proteine . . . 233
I. Die Proteine als Kolloide und Ampholyte . . . 233
II. Sonstige Eigenschaften der Eiweißkörper . . . 242
D. Die Konstitution der Proteine . . . 246
I. Die totale Hydrolyse der Eiweißkörper . . . 246
II. Über die älteren Abbauversuche der Eiweißkörper durch Verdauung (Albumosen und Peptone) . . . 247
III. Über die Bindungen der Aminosäuren und die Synthese von Peptiden 248
IV. Über neuere Versuche der partiellen Hydrolyse von Proteinen (Isolierung von natürlichen Peptiden) . . . 253
V. Die Proteine als Assoziate von Grundkörpern . . . 257
VI. Über die Konkurrenz von Carboxyl-, Hydroxyl- und Aminogruppen in Peptidmodellen . . . 263
VII. Kennzeichnung von Gruppen im Eiweißmolekül durch Substitution . 265
a) Die Methylierung von Aminogruppen . . . 265
b) Halogenierung . . . 266

Seite
c) Einführung von Säureresten 267
d) Einführung von Nitrogruppen in Proteine 268
VIII. Oxydation der Proteine 268
E. Die Eiweißkörper im besonderen 268
Die Einteilung der Eiweißkörper 268
I. Proteine 270
a) Albumine 270
b) Globuline 271
c) Die Phosphorproteine 272
d) Prolamine 274
e) Die Protamine 275
f) Histone 278
g) Die Mucine und Mucoide 280
h) Die Protenoide (Albuminoide) 284
II. Die Proteide 287
a) Die Chromoproteide 287
b) Die Nucleoproteide 287

Mechanik der Nahrungsaufnahme und Nahrungsbeförderung.

Kaubewegungen und Bissenbildung. Von Professor Dr. Hans Bluntschli und Privatdozent Dr. Rudolf Winkler-Frankfurt a. M. Mit 22 Abbildungen 295
1. Die Werkzeuge 295
a) Allgemeines 295
b) Die Kiefer 298
c) Das Kiefergelenk 304
d) Die Zähne und ihr Verhalten in Okklusion und Artikulation 307
2. Die Unterkieferkinematik und die bewegenden Kräfte 312
a) Öffnungs- und Schließbewegung 312
b) Die Vor- und Rückschiebebewegung 315
c) Die Seitwärtsbewegung 319
3. Die Kautätigkeit und die Bissenbildung 327
a) Die Nahrungsaufnahme und das Abbeißen 327
b) Der Hackbiß und das mahlende Kauen 328
c) Zirkumduktorische Kaubewegungen 332
4. Die Kauleistung 333
a) Der absolute Kaudruck 333
b) Der im Leben geübte Quetschdruck 335
c) Der Mahldruck und die Kauzeit 337
d) Die Kauleistung bei defektem und künstlichem Gebiß 339
5. Die Belastung des Kieferapparates 341

Schlucken. Von Dr. Josef Palugyay-Wien 348

Pathologie des Schluckaktes. Von Dr. Josef Palugyay-Wien 367

Das Wiederkauen. Von Professor Dr. Arthur Scheunert-Leipzig. Mit 7 Abbildungen 379
A. Einleitung 379
B. Bau des Wiederkäuermagens 381
C. Mechanismus der Wiederkäuermägen bei Aufnahme fester Nahrung 384
a) Die Bewegungen der Vormägen 385
b) Der Wiederkauakt 388
c) Übertritt des Inhalts der beiden ersten Vormägen in den dritten Magen . . 392
D. Flüssigkeitstransport 393
E. Der Rectus 395
F. Innervation 395
G. Bedeutung des Wiederkauens 396

Die Magenbewegungen. Von Professor Dr. Philipp Klee-München. Mit 13 Abbildungen 398
I. Die Aufnahme der Nahrung in den Magen 399
1. Die Füllung des menschlichen Magens 399
2. Der gefüllte Magen 401
3. Magenschatten, Magenform und Magentonus 404
II. Die Bewegungsvorgänge am gefüllten Magen 409
1. Die peristaltischen Bewegungen 410
2. Die Peristaltik als Reflex 415
3. Die Schleimhautfältelung 417

Seite

III. Die Bewegungen des leeren (nüchternen) Magens 418
IV. Der Pylorus 420
V. Die Innervation der Magenbewegungen 424
1. Der isolierte Magen 426
2. Der Einfluß des extragastrischen Vagus und Sympathicus 429
3. Der Magen nach Ausschaltung des Vagus und Sympathicus 431
4. Der Magen unter überwiegendem Vaguseinfluß 431
5. Der Magen unter überwiegendem Sympathicuseinfluß 434
6. Die Sphincteren des Magens 436
VI. Die Arbeit des Magenmuskels als Ganzes und ihre Störungen 437

Der Brechakt. Von Professor Dr. Philipp Klee-München 441

1. Erbrechen und Nausea 441
2. Das Brechzentrum 442
3. Die Brecherscheinungen im allgemeinen 443
4. Die Auslösung des Brechaktes 444
5. Die Bahnen des Brechreflexes 445
6. Die Magenbewegungen beim Brechakt 447
7. Die Innervation der Magenbewegungen beim Brechakt 448

Bewegungen des Darmes. Von Professor Dr. Paul Trendelenburg-Freiburg i. Br. Mit 3 Abbildungen 452

I. Normale Bewegungen der Darmmuskeln im Körper 453
II. Verhalten der Darmbewegungen bei Reizung der autonomen Nerven 456
III. Beziehungen des Zentralnervensystems zur Darmtätigkeit 459
IV. Reflektorische Beeinflussung der Darmtätigkeit 463
V. Bewegungen an dem vom Zentralnervensystem abgetrennten Darm 464
1. Pendelbewegungen 464
2. Verhalten der Darmmuskeln bei elektrischen und chemischen Reizen . . . 466
3. Die peristaltische Welle und der Muskeltonus 467

Die Defäkation. Von Professor Dr. Karl Westphal-Frankfurt a. M. Mit 3 Abbildungen 472

I. Die Beteiligung des Darmes an den Defäkationsvorgängen 472
II. Die Bedeutung der quergestreiften Muskulatur und der Sphincteren für die Defäkation 475
III. Die nervöse Steuerung der Defäkation 477

Die Pathologie der Bewegungsvorgänge des Darmes (einschließlich der Obstipation und der Defäkationsstörungen) und der extrahepatischen Gallenwege. Von Professor Dr. Karl Westphal-Frankfurt a. M. Mit 11 Abbildungen 483

I. Die Steigerung der Darmbewegung 484
1. Reize vom Darminhalt aus, die zur Peristaltiksteigerung führen 486
2. Erkrankungen der Darmwand, die zur Peristaltiksteigerung führen 488
3. Nervöse Einflüsse, die zur Hypermotilität des Darmes führen 489
4. Steigerung der Darmmotilität durch innersekretorische Einflüsse 491
5. Anaphylaktische Diarrhöen 492
6. Toxische Steigerung der Darmmotilität 492
II. Isolierte Spasmen der Darmmotilität 492
III. Die Obstipation 494
IV. Darmverengerung und Darmunwegsamkeit (Ileus) 501
V. Der Meteorismus 504
VI. Die Insuffizienz der Vavula Bauhini 504
VII. Störungen der Defäkation 505
VIII. Die Pathologie der Bewegungsvorgänge der extrahepatischen Gallenwege . . . 505

Pharmakologie der Magen- und Darmbewegung (einschließlich Wirkungen der Hormone). Von Professor Dr. Paul Trendelenburg-Freiburg i. Br. Mit 7 Abbildungen 520

I. Vorbemerkungen 520
II. Salinische Abführmittel 521
III. Alkali- und Erdalkalikationen sowie der Anionen der Blutflüssigkeit . . . 525
IV. Blutgase, Reaktion, Erstickung, Blausäure 526
V. Organische Bestandteile des Blutes 528
VI. Eiweißabbauprodukte, Organauszüge 528
VII. Hormone 528
VIII. Äußere Sekrete 530

Seite
IX. Mittel und Beziehung zum autonomen System 531
X. Opiumalkaloide 536
XI. Drogen mit Oxymethylanthrachinonen 539
XII. Drastica 539
XIII. Öle 540
XIV. Kalomel 541
XV. Phenolphthalein 542
XVI. Schwefel 542
XVII. Adstringenzien 543

Die sekretorische Tätigkeit des Verdauungsapparates und die Funktion der Sekrete.

Funktionelle Anatomie und Histophysiologie der Verdauungsdrüsen.
Von Professor Dr. Franz Groebbels-Hamburg. Mit 48 Abbildungen 547
A. Die Methoden und ihre Deutung 547
B. Die Mundhöhlendrüsen 560
I. Der allgemeine Bau der Mundhöhlendrüsen als Ausdruck der Funktion . 560
II. Histophysiologie der Mundhöhlendrüsen 565
1. Sekretbereitung 567
a) Die Schleimzellen 567
b) Die serösen Zellen 577
c) Die Ausführwege 583
2. Sekretausstoßung und Sekrettransport 585
3. Veränderungen nach Durchschneidung der Nerven, Unterbindung der Ausführungsgänge und Anlegung einer Fistel 589
C. Das Pankreas 592
I. Allgemeiner Bau 592
II. Histophysiologie des Pankreas 592
1. Sekretbereitung 592
2. Sekretausstoßung und Sekrettransport 599
D. Der Magen 600
I. Der allgemeine Bau des Magens als Ausdruck der Funktion 600
II. Histophysiologie des Magens 608
1. Betriebsstoffe 608
2. Baustoffe 611
E. Die Leber 628
I. Allgemeiner Bau 628
II. Histophysiologie der Leber 633
1. Betriebsstoffe 635
2. Baustoffe 647
F. Der Darm 658
I. Der allgemeine Bau des Darmes als Ausdruck der Funktion 658
II. Histophysiologie des Darmes 668
1. Betriebsstoffe 670
2. Baustoffe 677

Gewinnung reiner Sekrete der Verdauungsdrüsen. Von Professor Dr. Boris Petrovič Babkin-Halifax N. S. (Canada). Mit einer Abbildung 682

Die sekretorische Tätigkeit der Verdauungsdrüsen. Von Professor Dr. Boris Petrovič Babkin-Halifax N. S. (Canada) 689
I. Die Speicheldrüsen 689
Die Erreger der Speichelabsonderung 690
Die Arbeit der Speicheldrüsen beim Menschen 693
Die Anpassungsfähigkeit an die Art des Erregers 694
Zentrifugale Nerven der Speicheldrüsen 694
Zentripale Nerven der Speicheldrüsen 697
Die Zentren der Speichelsekretion 698
Die die Arbeit der Speicheldrüsen bestimmenden Bedingungen 699
Doppelte Innervation der Speicheldrüsen 699
Sekretorische und vasomotorische Erscheinungen in den Speicheldrüsen . . . 703
Der Einfluß der Veränderungen in der Zusammensetzung des „Milieu interne" des Organismus auf die Tätigkeit der Speicheldrüsen 706

Seite
Besondere Formen der Sekretion 709
Der Stoffwechsel in den Speicheldrüsen 709
II. Der Magen 710
Der Inhalt des nüchternen Magens beim Menschen 712
Spontane Sekretion bei den Versuchstieren 715
Die Magensaftsekretion bedingende Faktoren 719
Bedingte Reflexe auf die Magendrüsen 719
Sekretorische Wirkung der Speisesubstanzen von der Mundhöhle aus 721
Reflektorische Wirkung der chemischen Erreger vom Fundusteil des Magens 722
Der Einfluß eines mechanischen Reizes auf die Sekretion der Fundusdrüsen . . 722
Der Pylorus 724
Die sekretionsfördernde und -hemmende Wirkung der verschiedenen Substanzen vom Duodenum und Dünndarm aus 727
Die Wirkung chemischer Agenzien vom Dickdarm aus 732
Der Verlauf der Absonderung des Magensaftes und der Fermente bei Genuß verschiedener Nahrungssubstanzen 733
Der Mechanismus der Magensaftsekretion während der ersten Phase 739
Der Mechanismus der Anregung der Saftsekretion während der zweiten (Pylorus-) Phase 742
Die Wirkung von Histamin auf die Magendrüsen 747
Die Darmphase der Magensekretion 751
Pylorus- und Brunnersche Drüsen 751
III. Die Bauchspeicheldrüse 753
Der Einfluß der Speiseaufnahme 754
Die chemischen Eigenschaften der Speisen 755
Die Erreger der trophischen Funktion des Pankreas 758
Die Pankreassekretion hemmende Substanzen 761
Die Spezifität der Erreger der Pankreassekretion 763
Die Pankreassekretion beim Menschen 765
Der Wirkungsmechanismus der Erreger der Pankreassekretion 767
Sekretionshemmung 775
Die Blutzirkulation und die Sekretion in der Bauchspeicheldrüse 776
Der Einfluß der Milz auf die Arbeit der Verdauungsdrüsen 777
IV. Die Galle als Verdauungssekret 778
Die Gallensekretion 778
Veränderung der Zusammensetzung der ausgeschiedenen Galle bei Genuß verschiedener Substanzen 785
Der Mechanismus der Gallensekretion 793
Die Funktion der Gallenblase und der Gallengänge 795
Die reflektorische Erregung der Innervation der Gallengänge 799
Die Funktion der Gallenblase 801
Der Austritt der Galle in den Zwölffingerdarm 803
V. Die Darmsaftsekretion 808
Erreger der Darmsaftabsonderung 808
Erregung der Sekretion der Darmsaftfermente 811
Der Mechanismus der Darmsaftsekretion 815
Die Sekretion des Dickdarmsaftes 818

Physikalische Eigenschaften und chemische Zusammensetzung der Verdauungssäfte unter normalen und abnormen Bedingungen. Von Professor Dr. Rudolf Rosemann-Münster i. W. 819

1. Speichel 819
2. Magensaft 839
3. Darmsaft 865
4. Pankreassaft 868

Die Galle. Von Professor Dr. Felix Rosenthal-Breslau 876

I. Die qualitative Zusammensetzung der Galle 877
II. Die quantitative Zusammensetzung der Galle 887
III. Die Galle in Krankheitszuständen 891
IV. Die Herkunft der Gallenbestandteile 894
V. Die Wirkung der Galle als Verdauungssekret 901
VI. Die Giftwirkung der Galle 904
VII. Die Entstehung der Gallensteine 905

Seite

Fermente der Verdauung. Von Professor Dr. Peter Rona-Berlin und Privatdozent Dr. Hans Hermann Weber-Rostock i. M. . . . 910
I. Fettspaltende Fermente . . . 910
II. Kohlehydratspaltende Fermente . . . 921
Einleitung . . . 921
Kohlehydratverdauung . . . 924
Die zuckerspaltenden Fermente (Hexosidasen) . . . 924
Vorkommen und Wirkungsbedingungen der Verdauungshexosidasen . . . 927
Amylasen . . . 930
Vorkommen und Art der Verdauungsamylasen . . . 941
III. Eiweißspaltende Fermente . . . 943
Eiweißabbau . . . 943
Die Proteasen . . . 943
Allgemeine Gesichtspunkte . . . 943
Beschreibung der Spezifität. Substrate, Spaltprodukte und Fermente . . 946
Vorkommen und Wirkungsbedingungen . . . 950
Peptidasen (Erepsine) . . . 955
Vorkommen und Wirkungsbedingungen der Erepsine . . . 956
Anhang: Die Verdauung der Proteide . . . 958
Labgerinnung . . . 959
Nachtrag über Autolyse . . . 963

Die Wirkungen der Mikroorganismen im Verdauungstraktus.

Einfluß der Mikroorganismen auf die Vorgänge im Verdauungstraktus bei Herbivoren. Von Professor Dr. Arthur Scheunert und Dr. M. Schieblich-Leipzig. Mit 4 Abbildungen . . . 967
I. Bakterielle Vorgänge im Magen . . . 967
A. Einleitung . . . 967
Grundlagen für die bakterielle Tätigkeit im Magen . . . 968
B. Tier mit einhöhligem Magen . . . 970
1. Pferd . . . 970
2. Andere Tiere mit einhöhligem Magen . . . 976
C. Tiere mit mehrhöhligem Magen . . . 978
1. Hamster . . . 978
2. Wiederkäuer . . . 980
II. Bakterielle Vorgänge im Darm der Pflanzenfresser . . . 991
A. Dünndarm . . . 991
1. Die Dünndarmflora . . . 991
2. Bakterielle Vorgänge im Dünndarm . . . 993
B. Enddarm . . . 995
1. Die Dickdarmflora . . . 996
2. Bakterielle Vorgänge im Enddarm . . . 998

Über die Wechselbeziehungen zwischen Bakterienflora und den Verdauungsvorgängen beim Säugling. Von Professor Dr. Hans Rietschel-Würzburg und Dr. Hans Hummel-Jena . . . 1001
Einleitung . . . 1001
I. Die Vorgänge in der Mundhöhle . . . 1002
II. Die Bedeutung der Mikroorganismen im Magen . . . 1003
III. Die Bedeutung der Mikroorganismen im Darm . . . 1006
A. Historisches . . . 1006
B. Über die Kriterien der Gärungs- und Fäulnisvorgänge im Darm . . . 1009
C. Über die Bedeutung der Bakterienflora für den gesunden Säugling . . 1015
D. Pathologische Vorgänge im Verdauungstraktus und ihre Beziehungen zur Darmflora . . . 1017

Der Einfluß der Mikroorganismen auf die Vorgänge im Verdauungstraktus beim erwachsenen Menschen. Von Professor Dr. Ernst Magnus Alsleben-Würzburg 1027
Leben ohne Bakterien . . . 1028
Die normale Konstanz der Bakterienflora . . . 1029
Einwirkung der Bakterien im allgemeinen . . . 1031
Bakterien im Magen . . . 1032
Bakterien im Darm . . . 1032
Bakterientätigkeit im Darm . . . 1033
Bakterientätigkeit beim Kohlehydratabbau . . . 1034

Seite
Bakterientätigkeit beim Fettabbau 1035
Bakterien beim Eiweißabbau 1035
Die intestinale Autointoxikation 1037
Gärung und Fäulnisdyspepsie 1040
Vitaminbildung durch Bakterien 1042

Pathologie der Verdauungsvorgänge.

Vergleichende pathologische Physiologie der Verdauung. Von Professor Dr. József Marek-Budapest. Mit 6 Abbildungen 1045
1. Pathologie des Appetits 1046
2. Pathologie der Nahrungsaufnahme und der Nahrungsbeförderung 1048
3. Pathologie der Magenverdauung 1060
a) Pathologie der Vormagen bei den Wiederkäuern 1060
b) Pathologie der Verdauung im eigentlichen Magen 1067
4. Störungen der Darmverdauung 1078
5. Pathologie der Leber und der Gallenabsonderung 1099
6. Bauchspeicheldrüse 1103

Pathologische Physiologie der Speicheldrüsen. Von Dr. H. Full-Erfurt 1105

Pathologische Physiologie des Magensaftes und Magenchemismus. Von Professor Dr. Gerhardt Katsch-Frankfurt a. M. Mit 12 Abbildungen 1118
1. Grundlegende Betrachtungen über veränderte Tätigkeit der Magenschleimhaut und veränderte Magentätigkeit 1118
2. Klinische Verfahren und Artung des klinischen Tatsachenmaterials . . . 1120
3. Die Acidität des Mageninhaltes 1134
4. Pathologie des Magenchemismus 1138
5. Die Pathologie der Magensaftbildung 1150

Pathologische Physiologie spezieller Krankheitsbilder. Von Professor Dr. Gustav v. Bergmann und Professor Dr. Gerhardt Katsch-Frankfurt a. M. (Gastritis, Magensaftmangel, Magenneurosen von Professor Dr. Gerhardt Katsch-Frankfurt a. M.; Magen- und Duodenalgeschwür, Magenkrebs, Seltene Magen-Duodenalkrankheiten von Professor Dr. Gustav v. Bergmann-Frankfurt a. M.) Mit 9 Abbildungen . 1159
1. Gastritis 1159
2. Magensaftmangel 1162
3. Magenneurosen 1164
4. Ulcus 1165
5. Magencarcinom 1191
6. Seltene Magen-Duodenalkrankheiten 1195

Die Motilität und Sekretion des operierten Magens. Von Professor Dr. Otto Goetze-Frankfurt a. M. Mit 39 Abbildungen 1199
Einleitung 1199
I. Der normale operierte Magen 1200
A. Allgemeiner Teil 1200
1. Prinzipien der Magenoperation 1200
2. Die Form des normalen operierten Magens 1201
3. Die Motilität des normalen operierten Magens 1204
4. Der Chemismus des normalen operierten Magens 1210
B. Spezieller Teil 1215
1. Gastroenterostomie 1215
2. Die Resektion des Pylorusringes (einschließlich Finney) 1218
3. Die Resektion nach Billroth I und II 1220
4. Die Pylorusausschaltung nach Eiselsberg (einschließlich palliativer Ausschaltungsresektion) 1224
5. Die Quere Resektion 1227
II. Der pathologische operierte Magen 1228
A. Operativ-mechanische Störungen 1228
B. Rezidive Störungen 1229
Die Heilwirkung der verschiedenen Magenoperationen 1238

Pathologische Physiologie der Darmdrüsen. Von Dr. Heinz Kalk-Frankfurt a. M. 1240

Die äußere Sekretion des Pankreas unter pathologischen Bedingungen. Von Professor Dr. Nikolai Guleke-Jena 1252

Seite

Gallenabsonderung und Gallenableitung. Von Professor Dr. Hans Eppinger und Dr. L. Elek-Freiburg i. Br. Mit 4 Abbildungen 1264
1. Gestörte Gallensekretion (Pathogenese des Ikterus) 1265
2. Die quantitativen Verhältnisse der Gallensekretion. Cholagoga 1278
3. Die Zusammensetzung der Galle unter pathologischen Bedingungen . . . 1284
4. Die Bedeutung der Gallenblase für die Gallensekretion 1287

Physiologie und Pathologie der Ernährungs- und Verdauungsvorgänge im frühen Kindesalter.

Von Professor Dr. Albert Eckstein-Düsseldorf und Professor Dr. Erich Rominger-Kiel. Mit 31 Abbildungen 1293
I. Physiologie des Stoffwechsels und der Ernährung im frühen Kindesalter . . 1294
A. Grundzüge des Stoffwechsels 1294
1. Die Besonderheiten des Gesamtstoffwechsels 1294
2. Körperaufbau des jungen Kindes 1301
3. Die Besonderheiten des Aufbaues und der Tätigkeit der Ernährungsorgane 1310
4. Der intermediäre Stoffwechsel 1329
5. Drüsen mit innerer Sekretion 1346
B. Die Ernährung des gesunden Kindes 1349
1. Die natürliche Ernährung (Brustkind) 1349
2. Die unnatürliche Ernährung des Säuglings 1359
II. Pathologie des Stoffwechsels und der Ernährung im frühen Kindesalter . . 1365
A. Ernährung und Stoffwechsel bei den Ernährungsstörungen des jungen Kindes 1365
1. Ernährungsstörungen bei ungenügendem Nahrungsangebot 1367
2. Ernährungsstörungen bei zu reichlichem Nahrungsangebot 1373
3. Ernährungsstörungen bei unvollständiger Nahrung 1388
4. Ernährungsstörungen infolge Verunreinigungen oder Zersetzung der Nahrung 1399
B. Einfluß der Ernährung und des Stoffwechsels auf die Körpertemperatur 1401
C. Konstitution und Stoffwechsel 1410

Pharmakologie der Verdauungsdrüsen.

Von Professor Dr. Martin Kochmann-Halle a. S. 1429
I. Speicheldrüsen 1430
II. Magensaftsekretion 1432
III. Darmdrüsen 1438
IV. Leber 1441
1. Gallenabsonderung 1441
2. Pharmakologische Beeinflussung der Leber als Organ des Stoffwechsels . 1450
3. Die typischen Lebergifte 1457
4. Entgiftende Wirkung der Leber 1460
5. Ausscheidung durch die Galle 1464
6. Bedeutung der Leber für die Blutverteilung 1465
V. Pankreas 1466

Sachverzeichnis 1471

Vergleichende Physiologie des Verdauungsapparates.

Die Nahrungsaufnahme bei Protozoen.

Von

Edmund Nirenstein

Wien.

Mit 16 Abbildungen.

Zusammenfassende Darstellungen.

Bütschli, O.: „Protozoa" in Bronns Klassen und Ordnungen des Tierreiches, Bd. I u. II. 1880—1889. — Lang, A.: Lehrbuch der vergleichenden Anatomie der wirbellosen Tiere, 2. Aufl. Protozoa. G. Fischer, Jena: 1901. — Biedermann, W.: Die Aufnahme, Verarbeitung und Assimilation der Nahrung, in H. Wintersteins Handb. d. vergl. Physiol. Jena: G. Fischer 1911. — Pütter, A., Vergleichende Physiologie. Jena: G. Fischer, 1911. — Jordan, H.: Vergleichende Physiologie wirbelloser Tiere. Bd. I. Die Ernährung. Jena: G. Fischer 1913. — Doflein, F.: Lehrb. d. Protozoenkunde. 4. Aufl. Jena: G. Fischer 1916. — Verworn, M.: Allgemeine Physiologie. 7. Aufl. Jena: G. Fischer 1922.

Die für den Aufbau des tierischen Organismus und den normalen Ablauf der Lebensvorgänge notwendigen Stoffe — die Nahrungsstoffe — sind den Organismen nur ausnahmsweise in einer Form zugänglich, in der sie ohne weiteres verwertet werden können. Beispiele derartiger Ernährung bieten die eines Verdauungsapparates entbehrenden Cestoden oder unter den Protozoen die Sporozoen dar, denen die im Darmsafte bzw. in der Körperflüssigkeit ihrer Wirte gelösten zur Resorption unmittelbar geeigneten Stoffe als Nahrung dienen. In der Regel erscheinen die Nahrungsstoffe in der Natur in der Form von *Nahrungsmitteln*, d. h. sie finden sich mit anderen Nahrungsstoffen bzw. mit Stoffen ohne Nährwert vermengt in einem Zustande, in dem sie vom tierischen Organismus nicht ohne weiteres verwendet werden können, sondern mehr oder weniger weitgehender chemischer Verarbeitung bedürfen, um für den Organismus verwertbar zu werden.

Die Mannigfaltigkeit der in der Natur vorkommenden Nahrungsmittel ist groß. Fast sämtliche Pflanzen und Tiere, von den niedrigsten Formen bis zu den höchsten, können tierischen Organismen als Nahrungsmittel dienen. In dem einen Falle sind es lebende Organismen, im anderen abgestorbene bzw. durch das Nahrung erwerbende Tier abgetötete Tiere, im dritten in den verschiedenen Stadien des Zerfalles befindliche pflanzliche und tierische Organismen, welche die Nahrung von Tieren bilden. Aber nicht nur die Leiber von Tieren und Pflanzen bzw. Teile davon, sondern auch die mannigfaltigen Produkte des pflanzlichen und tierischen Lebensprozesses (die verschiedenen Sekrete, Exkrete, der Kot usw.) kommen als tierische Nahrung in Betracht. Darunter finden sich auch Stoffe, die wie Holz, Horn, Seide wegen ihrer schweren Angreifbarkeit für die Mehrzahl der Tiere wertlos sind, bestimmten Tieren jedoch als Nahrung, häufig sogar als ausschließliche Nahrung dienen.

Der Verschiedenheit der Nahrung entspricht eine gewisse Verschiedenheit in der Art der Nahrungsaufnahme. Sicherlich sind die Mittel, deren sich die

Organismen im Einzelfalle bei der Herbeischaffung und Einverleibung der Nahrung bedienen, sehr mannigfaltig. Nichtsdestoweniger lassen sie sich auf einige wenige Grundtypen zurückführen, in denen die Anpassung an ebenso viele *Formen der Nahrung* zum Ausdruck kommt. Diese Nahrungsformen sind: A. *Die geformte Nahrung.* Sie ist von zweierlei Art. In dem einen Falle besteht die geformte Nahrung aus Teilen, die im Verhältnis zur Größe der Aufnahmsorgane relativ ansehnlich sind und einzeln aufgenommen werden. Im zweiten Falle handelt es sich um kleinste im Wasser suspendierte Nahrungsobjekte (organische Zerfallsprodukte = Detritus, Kleinlebewesen), die sich die betreffenden Organismen — dieser Ernährungsvorgang kommt nur bei Wassertieren in Frage — in großen Massen zuführen und einverleiben. B. *Die flüssige Nahrung.* Sie enthält die Nahrungsstoffe entweder in molekularer bzw. kolloidaler Lösung oder sie stellt eine mehr oder weniger grobe Suspension von Nahrungspartikelchen dar. Wenn die Dimensionen der suspendierten Partikel verschwindend klein sind im Verhältnis zu den aufnehmenden Organen, dann verhält sich eine derartige Suspension bei der Aufnahme nicht anders als eine echte oder kolloidale Lösung.

Den genannten drei Nahrungsformen entsprechen folgende drei Grundtypen der Herbeischaffung und Aufnahme der Nahrung. Der aus relativ ansehnlichen Nahrungsteilen sich zusammensetzenden geformten Nahrung entspricht der Typus der *Schlinger;* der aus kleinsten im Wasser verteilten Nahrungspartikeln bestehenden Nahrung der Typus der *Strudler* oder *Partikelfresser,* der flüssigen Nahrung schließlich der Typus der *Sauger.* Ersichtlicherweise ist es lediglich die relative Größe der Nahrungsteile, die die Nahrungsform und somit auch die Art der Nahrungsaufnahme bestimmt. Ein und derselbe Nahrungskörper — beispielsweise ein Teilchen von der Größe eines Säugererythrozyten — kann in dem einen Falle etwa von einem Infusor durch Schlingen, in einem zweiten Falle z. B. von einem Rotator durch Strudeln und in einem dritten Falle durch Saugen (Blutegel, Stechmücke usw.) aufgenommen werden.

Die in den einzelnen Typen zum Ausdruck kommende Anpassung der Organismen an eine bestimmte Nahrungsform beschränkt sich nicht auf die mit der Herbeischaffung und Einverleibung der Nahrung betrauten Einrichtungen, sondern betrifft, als Ausdruck der beherrschenden Stellung, die der Nahrungserwerb innerhalb des tierischen Geschehens einnimmt, mehr oder weniger die ganze Organisation des Tieres. Vielfach treten die anderen den morphologischen Charakter eines Organismus bestimmenden Faktoren so sehr in den Hintergrund, daß die Art des Nahrungserwerbes allein es ist, die letzten Endes der Organisation eines Tieres ihr charakteristisches Gepräge verleiht.

Die angeführten drei Ernährungstypen decken sich keineswegs mit den systematischen Typen. Nahe verwandte Formen gehören vielfach grundverschiedenen Ernährungstypen an, während sich andererseits der nämliche Ernährungstypus bei Formen findet, die im System weit voneinander entfernt sind. Allerdings bringt es in letzterem Falle die weitgehende Verschiedenheit im Bauplan häufig mit sich, daß das gleiche funktionelle Ziel — die Herbeischaffung genügender Nahrungsmengen — auf ganz verschiedenen Wegen erreicht wird.

Rhizopoden. Wenn von den Sporozoen abgesehen wird, die in Anpassung an ihre endoparasitische Lebensweise auf die Aufnahme gelöster Nahrungsstoffe eingestellt sind, kann als Regel gelten, daß sämtliche Rhizopoden geformte Nahrung aufnehmen. In Hinsicht auf die Art der Einverleibung der Nahrungskörper lassen sich zwei grundsätzlich verschiedene Modi der Nahrungsaufnahme feststellen: die Nahrungsaufnahme durch Umfließen (Zirkumfluenz) bzw. Um-

wallung (Zirkumvallation) und die Nahrungsaufnahme durch Einziehen der Nahrung (Import). Die Nahrungsaufnahme durch Umfließen, die in ihrer ausgeprägten Form bei Amöben mit relativ dünnflüssigem Protoplasmaleib zu beobachten ist, besteht darin, daß unbewegliche oder wenig bewegliche Objekte, auf die die Amöbe bei ihrem Vorwärtsfließen stößt, von dem vorfließenden Zellkörper bzw. den lappenförmigen Pseudopodien derartig umfaßt werden, daß sie schließlich allseitig vom Protoplasma der Amöbe umschlossen sind. Sie befinden sich nun von einer mehr oder weniger ansehnlichen Wasserhülle umgeben als Nahrungsvakuolen im Inneren der Amöbe. Von Bedeutung für den Vorgang ist die Abscheidung eines klebrigen Saftes, der das von der Amöbe beim Vorfließen berührte Nahrungsobjekt festhält. Die Absonderung dieses „Fangsaftes" ermöglicht es der Amöbe, auch rasch bewegliche Organismen wie Infusorien, Flagellaten usw. zu erbeuten, wenn diese an dem klebrig gewordenen Ektoplasma wie an einem Fliegenstock hängenbleiben (Rhumbler). Nebenbei scheint es sich auch um eine giftige Wirkung des Sekrets zu handeln, da gefangene Tiere in eine Art von Lähmung verfallen, aus der sie erst erwachen, wenn sich das Protoplasma allseitig um sie geschlossen hat. In anderen Fällen

Abb. 1. Amöbe, eine Algenzelle fressend. „Zirkumvallation." Vier aufeinanderfolgende Stadien der Nahrungsaufnahme. (Nach Verworn, aus Jordan: Physiol. wirbelloser Tiere. I.)

erfolgt die Umfließung der Beute, ohne daß das Plasma der Amöbe bis dahin mit dem Nahrungsobjekt in direkten Kontakt gekommen wäre (Zirkumvallation; Abb. 1).

Das Umfließen von Nahrungskörpern findet sich nicht nur bei den mittels Lobopodien sich bewegenden bzw. mit dem ganzen Zelleib vorfließenden nackten und beschalten Amöben, sondern auch bei den durch den Besitz fadenförmiger Pseudopodien charakterisierten Rhizopoden. Diese Pseudopodien sind von zweierlei Art: zu netzartiger Anastomosenbildung befähigt und ohne starren Achsenfaden (bei Foraminiferen und Radiolarien) oder mit starrem Achsenfaden ohne Neigung zur Netzbildung (Axopodien der Heliozoen). Die Pseudopodien der genannten Organismen stellen einen Fangapparat dar, der hauptsächlich der Erbeutung rasch beweglicher Objekte dient. Wenn derartige Organismen, z. B. Infusorien, gegen das Pseudopodiumnetz etwa eines Foraminifers anschwimmen, so bleiben sie plötzlich wie gelähmt an ihm hängen. An den vom Beuteobjekt berührten Pseudopodienfäden macht sich nun eine Plasmaströmung in zentrifugaler Richtung bemerkbar, die sich auch auf die benachbarten Pseudopodien überträgt und dazu führt, daß sich eine Anzahl von Fäden an das erbeutete Tier anlegt. Indem die Fäden in der Umgebung der Beute zu einem Netz und schließlich einer homogenen Platte verschmelzen, wird das Nahrungsobjekt vollends umschlossen. Es folgt dann unter Verkürzung der Pseudopodien eine Strömung des pseudopodialen Protoplasmas in zentripetaler Richtung, die das erbeutete Objekt dem zentralen Plasmakörper zuführt, in dessen Innern die weiteren den Verdauungsvorgang begleitenden Veränderungen sich abspielen. Sind die Nahrungskörper zu groß, um durch die feinen Poren, die den Pseudopodien den Durchtritt durch die Schale ermöglichen, in das Innere des Zelleibes

zu gelangen, dann erfolgt die Verdauung innerhalb des Protoplasmas der Pseudopodien (Abb. 2). Bei den Radiolarien und Heliozoen spielt sich der Nahrungsfang und die Nahrungsaufnahme in ähnlicher Weise ab.

Von der Nahrungsaufnahme durch Umfließen grundsätzlich verschieden ist die Nahrungsaufnahme durch Hineinziehen der Nahrungskörper oder *Import*.

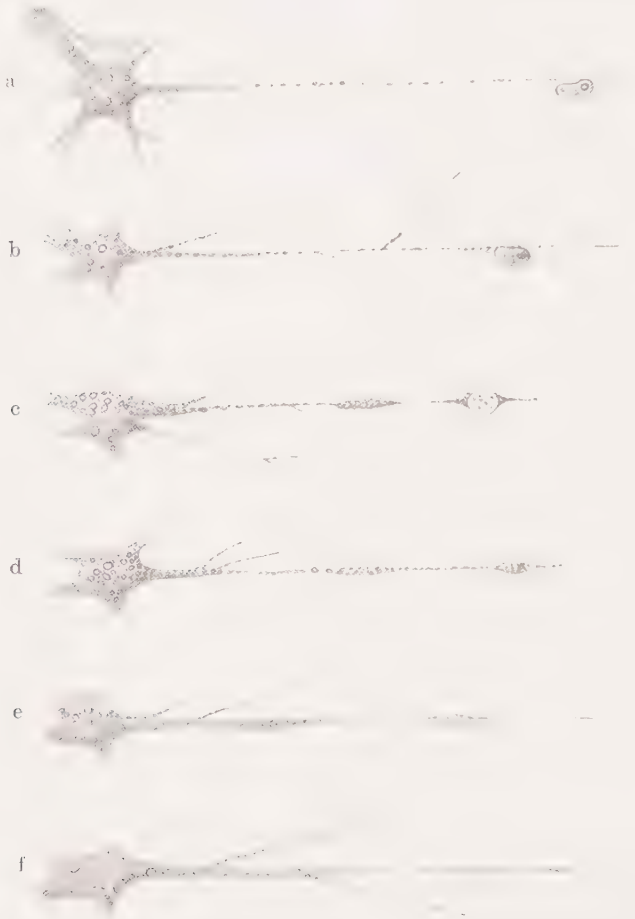


Abb. 2. Ein langausgestrecktes Pseudopodium von Lieberkühnia, auf dem sich ein Infusor gefangen hat. a b c d e f verschiedene Stadien der Verdauung dieses Infusors. (Aus Verworn: Allgem. Physiologie.)

An Exemplaren von Amoeba verrucosa, die mit Oscillariafäden gefüttert wurden, konnte Rhumbler mehrere Modifikationen dieser Art von Nahrungsaufnahme feststellen, deren Wesen aber stets darin besteht, daß der aufzunehmende Nahrungskörper „wie aufgesogen" in die Amöbe eindringt. Für das Verständnis der Aufnahme durch Import scheinen Beobachtungen von Grosse-Allermann[1]) von Belang zu sein, die sich auf die Nahrungsaufnahme von Amoeba terricola beziehen. Der Besitz eines pelliculaartig verfestigten Ektoplasmas gestattet es, den Vorgang der Einziehung in allen seinen Stadien zu verfolgen. Der an der

[1]) Grosse-Allermann, W.: Studien über Amoeba terricola Greef. Arch. f. Protistenkunde Bd. 17. 1909.

Oberfläche der Amöbe haftende Fremdkörper wird durch eine Einstülpung der berührten Stelle (*Invagination*) ins Innere der Amöbe befördert, wobei das eingestülpte Ektoplasma kanalartig ausgezogen wird. Der Kanal, der den vom Fremdkörper eingenommenen Raum mit der Außenwelt verbindet, persistiert eine Zeitlang, um sich dann zu schließen, worauf das ihn bildende Ektoplasma sich auflöst. Der Fremdkörper befindet sich nun in einer typischen Nahrungsvakuole (Abb. 3). Die Nahrungsaufnahme durch Import, die der geschilderten Beobachtung zufolge ganz allgemein darauf zu beruhen scheint, daß das Ektoplasma an einer umschriebenen Stelle sich einstülpt bzw. durch Vorgänge, die

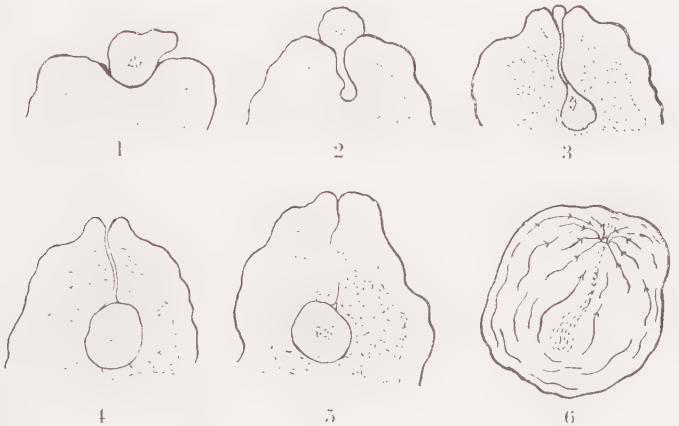


Abb. 3. Schematische Darstellung einer Nahrungsaufnahme durch Invagination bei Amoeba terricola. 1—5 aufeinanderfolgende Stadien; 6 Bewegungsrichtung der Pellicula. (Nach Grosse-Allermann, aus Rhumbler: Arch. f. Entw. mech. 30.)

sich im darunterliegenden Plasma abspielen, eingestülpt wird, wobei anliegende Nahrungskörper mit hineingezogen werden, stellt die ursprünglichste Form des „Schlingens" dar.

Die auffallende Ähnlichkeit zwischen der Nahrungsaufnahme der Amöben und gewissen auf der Wirkung von Oberflächen- und Adhäsionskräften beruhenden Erscheinungen, die bei Flüssigkeitstropfen unter bestimmten Bedingungen hervorzurufen sind (Einziehung und Aufrollung von Schellackfäden durch Chloroformtropfen, pseudopodienartiges Vorkriechen von Mastixfirnis entlang eines mit Alkohol benetzten Glasstabes usw.), hat dazu geführt, auch die Nahrungsaufnahme der Amöben als Wirkung der genannten physikalischen Kräfte aufzufassen. Ganz abgesehen davon, daß alle Versuche, den gesamten Handlungsbereich der Amöben aus Spannungsanomogenitäten in kolloidalen Grenzflächen mechanisch zu erklären, weit davon entfernt sind, die gedachten Spannungsänderungen aus den Vorgängen der Umwelt direkt abzuleiten, m. a. W. um den Begriff des Reizvorganges nicht herumkommen, stellt sich einer solchen rein physikalischen Auffassung, die einen prinzipiellen Gegensatz schaffen würde zwischen der Nahrungsaufnahme der Amöben und derjenigen der höherorganisierten Protisten, eine Reihe schwerwiegender Bedenken entgegen. Zunächst die Tatsache, daß die Nahrungsaufnahme der Amöben durch gewisse Momente beeinflußt wird (Intensität der Beleuchtung, Erschütterungen usw.), für deren gleichsinnigen Einfluß auf die genannten physikalischen Phänomene vorläufig jeder Anhaltspunkt fehlt. Ferner sprechen gegen die rein physikalische Auffassung der Nahrungsaufnahme der Amöben die zahlreichen auf die *Nahrungswahl* der Rhizopoden bezüglichen Beobachtungen. Daß die chemischen Eigenschaften der Nahrungskörper bei ihrer Aufnahme in den Zelleib der Rhizopoden eine gewisse Rolle spielen, beweist die Beobachtung von Jensen, daß Stärkekörner, Nuclein, Lecithin, Algenfragmente usw. die Fähigkeit besitzen, die Pseudopodien kurze Zeit nach der Berührung zur Einziehung zu veranlassen, wobei diese Körper dauernd festgehalten und an den zentralen Plasmakörper herangebracht werden, während chemisch unwirksame Körper, wie feiner Quarzsand, Glaspulver usw. niemals eine Einziehung der Pseudopodien

zum Zwecke der Nahrungsaufnahme verursachen. Schäffer[1]) fand, daß Amoeba proteus zwar Eiweißkörper sich einverleibt, Glas- und Kohlenpartikel hingegen unbeachtet läßt. Noch viel ausgeprägter erscheint das Wahlvermögen bei solchen Formen, die an eine bestimmte Art der Nahrung angepaßt sind, so bei den amöbenartigen Vampyrellen (Abb. 4), die bestimmte Algenarten angreifen, oder bei Amoeba Blochmann, die sich vom Haematococcus Bütschlii nährt, so zwar, daß sie die Hülle des Flagellaten durchbricht und durch Umfließen den Plasmaleib des Hämatokokkus in sich aufnimmt (Abb. 5). Wie kompliziert sich schon auf der untersten Stufe tierischer Organisation der Vorgang der Nahrungsaufnahme gelegentlich gestalten kann, lehrt die bei Heliozoen beobachtete Bildung kolonialer Verbände aus ursprünglich frei lebenden Individuen zum Zwecke erleichterter Nahrungsaufnahme. Der Vorgang besteht darin, daß die betreffenden Organismen (Actinophrys sol., Actinosphaerium) zunächst durch Verschmelzen ihrer Pseudopodien, dann ihrer Plasmaleiber zu einer einzigen Plasmamasse sich vereinigen, in deren Mitte Beuteobjekte angetroffen werden, deren Bewältigung dem einzelnen Individuum niemals gelungen wäre. Nach erfolgter Verdauung trennen sich die Individuen wieder voneinander (Abb. 6).

Abb. 4. Vampyrella, eine Algenzelle aussaugend. (Nach Blochmann, aus: Handb. d. vergl. Physiol. II/1. Biedermann.)

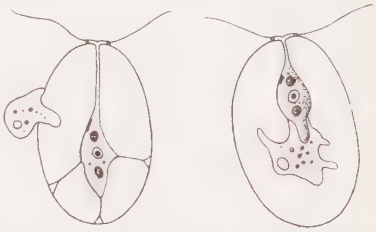


Abb. 5. Amoeba Blochmanni in Haematococcus Bütschlii eindringend und den Leib desselben verschlingend. (Nach Blochmann, aus: Handb. d. vergl. Physiol. II/1. Biedermann.)

Offenbar liegen schon bei den Rhizopoden die Dinge so wie bei der Nahrungsaufnahme der höher organisierten Protisten und der Metazoen: der Vorgang in der Außenwelt wirkt als Reiz, der Bewegungsvorgänge im Protoplasma auslöst, die zur Aufnahme der Nahrung führen. Damit soll nicht geleugnet werden, daß in der langen Kette von Energiewandlungen, die den Bewegungsvorgängen bei der Nahrungsaufnahme der Amöben zugrunde liegen, auch Oberflächenkräfte eine wesentliche Rolle spielen. Einer chemisch-physikalischen Analyse jedoch sind die betreffenden Bewegungsvorgänge derzeit ebensowenig zugänglich wie alle anderen Formen mechanischer Energie, die von der lebendigen Substanz produziert werden.

Abb. 6. Zwei verschmolzene Exemplare von Actinophrys. In der gemeinsamen Vakuole liegt ein Stärkekorn neben anderen unverdaulichen Nahrungsresten. (Nach Meissner, aus: Handb. d. vergl. Physiol. II/1. Biedermann.)

Flagellaten. Den Anschluß an die Rhizopoden vermitteln Formen, die, wie die Rhizomastigidae, trotz des Besitzes von einer oder zwei Geißeln, die Nahrung nach Amöbenart aufnehmen, indem sie die Nahrungskörper mittels ausgesandter Pseudopodien umfließen. Die Geißeln können insofern in den Dienst der Nahrungsaufnahme treten, als sie kleine Nahrungskörper gegen die Oberfläche des Flagellaten schleudern. Bei den übrigen geformte Nahrung aufnehmenden Flagellaten ist die Aufnahme der Nahrung lokalisiert, d. h. sie erfolgt nur an einer bestimmten Stelle der Zelloberfläche. Durch die Geißelbewegung wird in der umgebenden Flüssigkeit eine Strömung erzeugt, die im Wasser enthaltene Partikelchen mitreißt und der genannten Stelle zuführt, an der dann ihre Aufnahme erfolgt. In Hinsicht auf die Art der Aufnahme sind zwei Fälle auseinanderzuhalten: es gibt Formen *ohne* und *mit* Mundöffnung. Im ersteren Falle bildet sich an einer bestimmten Stelle in der Nähe der Geißelbasis, häufig innerhalb eines pseudopodienartigen Fortsatzes des Zelleibes, eine Nahrungsvakuole, die sog. Empfangs-

[1]) Schäffer, A. A.: Choice of food in ameba. Journ. of anim. behaviar. Bd. 7. 1917.

vakuole, in die die zugestrudelten Nahrungspartikelchen aufgenommen werden (Abb. 7). Weitaus die Mehrzahl der Flagellaten ist durch den Besitz eines Mundes (Cytostom) charakterisiert. Im einfachsten Falle besteht eine spaltförmige Durchbrechung der ektoplasmatischen Schicht, die sich im Momente der Nahrungsaufnahme erweitert, während gleichzeitig der Nahrungskörper ins

Abb. 7. Monas guttula mit Empfangsvakuole (fressend). (Nach Fisch, aus: Handb. d. vergl. Physiol. II/1. Biedermann.)

Abb. 8. Phyllomitus amylophagus, Stärkekörner aufnehmend. (Nach Klebs, aus: Handb. d. vergl. Physiol. II/1. Biedermann.)

Innere des Flagellatenleibes hineingezogen wird. Formen dieser Art nehmen relativ ansehnliche Nahrungskörper auf und stellen sich somit als richtige Schlinger dar (Abb. 8). Bei den Eugleniden hat die Verlagerung des Mundes in die Tiefe zur Entwicklung eines nicht erweiterungsfähigen Schlundes geführt, von dessen Wand die den Nahrungsstrom erzeugende Geißel entspringt (Abb. 9). Bemerkenswerterweise findet sich ein Zellschlund auch bei Euglenidenformen, die sich rein pflanzlich, sei es holophytisch, sei es saprophytisch ernähren.

Infusorien. Die höchste Differenzierung und größte Mannigfaltigkeit erreichen die der Nahrungsaufnahme dienenden Einrichtungen bei den Infusorien. Fast sämtliche bei den höheren Tieren zu beobachtenden Arten des Nahrungserwerbes werden von den Angehörigen dieser Gruppe im Rahmen der einzelligen Organisation wiederholt. Den ihrer Beute nachjagenden *Schlingern*, die sich der ihnen begegnenden, unter Umständen sehr großen Nahrungskörper mittels ihres sehr erweiterungsfähigen Mundes bemächtigen, lassen sich die *Strudler* gegenüberstellen, die der Besitz mit unter recht komplizierter Strudelapparate in den Stand setzt, ansehnlichen Wassermengen ihren Gehalt an kleinsten nahrhaften Partikelchen zu entziehen. Der Typus der *Sauger* erscheint durch die Sauginfusorien oder Suctorien vertreten, während als Repräsentanten einer Ernährungsform, bei der ausschließlich gelöste Nahrungsstoffe durch die Oberfläche des Organismus ins Körperinnere gelangen, die im Froschdarm parasitierenden Opalinen gelten können.

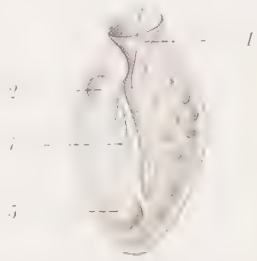


Abb. 9. Urceolus cyclostomus. *1* Schlundeinsenkung, *2* pulsierende Vakuola, *5* Kern, *7* Staborgan. (Nach Klebs, aus A. Lang: Lehrb. d. vergl. Anat. 2. Aufl.)

Der Mund der *schlingenden* Formen stellt in seiner einfachsten Gestaltung eine spaltförmige oder rundliche Durchbrechung der Pellicula und Alveolarschicht dar, in deren Grunde das Endoplasma frei zutage liegt. Durch röhrenförmige Einsenkung der Pellicula in der Umgebung des Mundes kommt es bei zahlreichen Formen zur Entwicklung

eines Schlundes, dessen Wand in vielen Fällen von dicht nebeneinanderliegenden protoplasmatischen Stäbchen, dem Reusenapparat, gestützt wird. Gewisse räuberische holotriche Infusorien enthalten in ihrem Endoplasma nadelförmige Einschlüsse, sog. Trichiten, die die Bedeutung offensiver Organellen besitzen, da sie beim Angriff auf andere Infusorien ausgeschleudert werden und die Beute lähmen (Abb. 10). Eine eigentümliche Bewaffnung besitzt der Mund von Coleps hirtus, der von kleinen Zähnchen, den Ausläufern der Panzerung dieses Infusors, umstellt ist. Mittels dieser Zähnchen durchbohren die Tiere, indem sie mit großer Geschwindigkeit um ihre Längsachse rotieren, die Pellicula des angegriffenen, den Angreifer an Größe oft weit übertreffenden Infusors, um dann aus dem Innern des befallenen Tieres gewaltige Protoplasmafetzen herauszureißen und zu verschlingen (Abb. 11).

Abb. 10. Enchelyodon farctus. *1, 2* Trichiten, *3* Macronucleus, *4* pulsierende Vakuole. (Nach Blochmann, aus A. Lang: Lehrb. d. vergl. Anat. 2. Aufl.)

Ganz allgemein spielt sich der Vorgang der Nahrungsaufnahme bei den schlingenden Infusorien in der Weise ab, daß die Mundöffnung an den Nahrungskörper angepreßt wird, während die Mundränder bzw. der Schlund weit auseinandergezogen werden. Die gleichzeitig erfolgende grubenförmige Vertiefung des den Grund des Mundes bzw. Schlundes bildenden Plasmas zieht nun den mit dem Plasma in unmittelbarer Berührung befindlichen Nahrungskörper ins Innere des Tieres, worauf sich Mundspalt und Schlund wieder schließen.

Abb. 11. Vier Individuen von Coleps hirtus, einen Nahrungsballen umschwärmend und aufnehmend. (Nach Verworn.)

Viele Schlinger sind Spezialisten, d. h. sie ernähren sich vorwiegend von einer einzigen Beuteart. So lebt Didynium nasutum fast ausschließlich von Paramäcien, Trachelius ovum von Vorticellinen, Amphileptus ebenfalls von Vorticellinen. An dem Vermögen der genannten Schlinger, ihre Nahrung zu wählen, ist demnach nicht zu zweifeln. Ob es sich in den genannten Fällen um die Wirkungen eines chemischen Sinnes, also eine Art von Witterungsvermögen handelt, erscheint äußerst fraglich. Eher dürfte eine bestimmte Beschaffenheit der Oberfläche des Beuteobjektes, also taktile Reize, bei der Aufnahme in Frage kommen[1]).

Auch für omnivore, schlingende Ciliaten ließ sich eine Bevorzugung von nahrhaften Körpern wertlosen Partikeln gegenüber feststellen[2]).

[1]) Mast, S. O.: The reactions of Didinium nasutum Stein. Biol. bull. of the marine biol. laborat. Bd. 16. 1909.

[2]) Vischer, I. P.: Feeding reactions in the ciliate dileptus gigas, with special reference to the function of trichocists. Biol. bull. of the marine biol. laborat. Bd. 45, Nr. 2. 1923.

Die Nahrungsaufnahme durch Schlingen, die sich durchgehend nur bei den primitiven Ciliatenformen findet, stellt zweifellos die ursprünglichste Ernährungsform der Infusorien dar. Durch Anpassung an eine aus feinsten Partikelchen, in der Hauptsache wohl aus Bakterien, bestehende Nahrung hat sich aus dem Schlingertypus derjenige der Strudler entwickelt. Das Ziel, dem Infusorienorganismus die aus kleinsten Teilchen bestehende Nahrung in genügender Menge zuzuführen, wird in zweierlei Weise erreicht: 1. tritt an die Stelle der gelegentlichen durch längere Pausen unterbrochenen Nahrungsaufnahme der Schlinger eine nahezu kontinuierliche Zufuhr von Nahrung; 2. sorgen Strudelapparate für eine Anreicherung des Nahrungsmaterials an der Stelle seiner Aufnahme in den Ciliatenkörper. Die Strudelapparate bestehen aus Wimpern, die sich im einfachsten Falle höchstens durch stärkere Entwicklung von der übrigen Körperbewimperung unterscheiden, insofern aber in den Dienst der Nahrungsaufnahme treten, als sie infolge ihrer Anordnung und Schlagrichtung im weiten Umkreis rings um das Tier lebhafte Strömungen erzeugen, die alle gegen die Mundöffnung gerichtet sind. Der Mund liegt im Grunde einer muldenförmigen Einsenkung der Körperoberfläche, des Mundfeldes oder Peristoms, das wie ein Trichter die gegen die Mundöffnung konvergierenden, die Nahrungspartikeln mit sich reißenden Ströme aufnimmt, um sie zum stets offenen Munde zu leiten (Abb. 12 u. 13). Auf solche Weise werden die Teilchen, die vorher auf ein relativ großes Wasservolum verteilt waren, in der Tiefe der Mulde jeweilig auf den engen Raum vor dem Mundeingang zusammengedrängt. Aus der Mundöffnung gelangen die Partikelchen in den Zellschlund. Durch die Tätigkeit der Schlundwimpern bzw. durch die wellenförmigen Bewegungen der „undulierenden Membranen", deren Tätigkeit niemals sistiert, solange das Tier lebt, werden die Nahrungspartikelchen in den Grund des Zellschlundes befördert, von wo sie in die Nahrungsvakuole eintreten. Diese stellt einen an der inneren Schlundöffnung hängenden, ins Endoplasma hineinragenden Tropfen dar, der, soweit er mit dem Endoplasma in Berührung steht, von einer feinsten Haut, der *Vakuolenhaut*, überzogen ist,

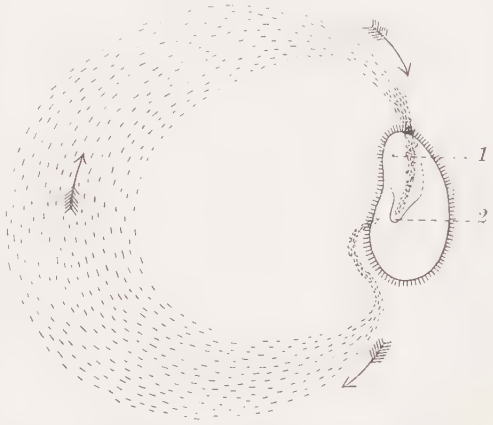


Abb. 12. Paramaecium bursaria. *1* Peristom, *2* Stelle des Zellmundes. (Nach Maupas, aus Lang: Lehrb. d. vergl. Anat. 2. Aufl.)

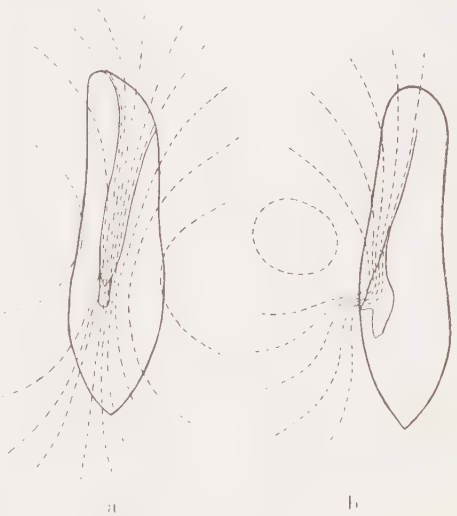


Abb. 13. Schematische Darstellung des Verlaufs des Nahrungsstromes. a Ventralansicht, b Seitenansicht. (Nach Bozler.)

die sich an der Schlundmündung begrenzt. Die Bildung der Nahrungsvakuole erfolgt durch aktive Tätigkeit des dem Schlundende unterlagerten Plasmas, das sich halbkugelig aushöhlt, wodurch die den Schlund füllende Flüssigkeit in Form eines Tropfens ins Innere des Zellkörpers hineingezogen wird, während gleichzeitig die den Grund des Schlundes einnehmende plasmatische Lamelle sich entsprechend ausbaucht und zur Vakuolenhaut wird. Dieses Hineinziehen des Flüssigkeitstropfens entspricht vollkommen dem Vorgang bei der Nahrungsaufnahme der schlingenden Infusorien. Während aber bei diesen der Nahrungskörper sofort völlig ins Innere des Infusorienkörpers hineingezogen wird und sich hinter ihm Schlund und Mundöffnung schließen, wird bei den Strudlern der Schlingakt vorerst gewissermaßen nur eingeleitet. Der geschlungene Wassertropfen, die Nahrungsvakuole, bleibt zunächst noch mit der Schlundflüssigkeit in Verbindung und füllt sich allmählich mit den Partikelchen, die durch die Schlundbewimperung in die Vakuole hineinbefördert werden. Erst wenn die Erfüllung der Nahrungsvakuole mit corpusculären Elementen einen gewissen Grad erreicht hat, löst sich die Nahrungsvakuole vom Schlunde. Es geschieht dies in der Weise, daß von seiten des Endoplasmas, wie an der Gestaltveränderung der Nahrungsvakuole deutlich zu erkennen ist, eine Zugwirkung auf diese ausgeübt wird, während gleichzeitig durch konzentrische Zusammenziehung des die Schlundmündung umsäumenden Plasmaringes die Vakuole vom Schlundende abgeschnürt wird. Ist der Zusammenhang zwischen der Schlundflüssigkeit und der Vakuole gelöst, dann kann diese der Zugwirkung des Endoplasmas folgen und gelangt ins Innere des Tieres. Damit erscheint der Schlingakt beendet (Abb. 14).

Abb. 14. Bildung und Ablösung der Nahrungsvakuole bei Paramaecium caudatum. *cp* Cytopharynx, *nr* Nahrungsvakuole. (Nach Nirenstein, aus Doflein: Lehrb. d. Protozoenkunde. 4. Aufl.)

Die vorstehende Schilderung der Nahrungsaufnahme bezieht sich auf die ursprünglichen Formen unter den Strudlern, wie sie in der Gruppe der holotrichen Infusorien anzutreffen sind. Eine viel höhere Entwicklung erfahren die in dem Dienste der Nahrungsaufnahme stehenden Apparate in der Gruppe der Heterotrichen, Hypotrichen und Peritrichen, insbesondere bei den vorübergehend oder dauernd festsitzenden Formen. An die Stelle der einfachen peristomalen Wimpern treten die aus verschmolzenen Cilien hervorgegangenen, als adorale Zone das Peristomfeld umsäumenden Membranellen auf, die einer viel größeren Kraftentfaltung fähig sind. So erweist sich der durch die adorale Zone des heterotrichen Infusors Stentor hervorgerufene Flüssigkeitswirbel kräftig genug, um relativ größere Organismen, wie Paramäcien oder Rotatorien, der Mundöffnung zuzuschleudern. Eine Erhöhung seiner Leistungsfähigkeit gewinnt der Apparat bei gewissen Vorticellinen, bei denen an Stelle des einfachen Membranellkranzes des Stentor eine in mehreren spiraligen Umgängen die Peristomscheibe umsäumende Membranellenzone tritt. Da die Wimperapparate der adoralen Zone nicht bloß durch Erzeugung von Flüssigkeitswirbeln die Zufuhr von Nahrungsteilchen besorgen, sondern auch unmittelbar die mit ihnen in Berührung tretenden Partikelchen zur Mundöffnung befördern, muß die Verlängerung der adoralen Zone die Anreicherung der Teilchen im Grunde des Peristomtrichters günstig beeinflussen. Aus der unmittelbaren Wirkung der peristomalen Wimperapparate

auf die einzelnen Teilchen erklärt sich auch das vielfach bei strudelnden Infusorien zweifellos festgestellte Vermögen der Nahrungswahl.

Wohl werden Partikelchen ohne jeden Nährwert, wie Tusche, Carminkörner usw., sofern sie den Schlund der betreffenden Tiere passieren können, in Massen eingestrudelt; genauere Beobachtungen haben jedoch ergeben, daß unter den eingestrudelten Partikeln eine Auslese bis zu einem gewissen Grade statthat. Nach SCHAEFFER[1]) unterscheidet Stentor coeruleus zwischen nahe verwandten Flagellatenformen. Bei gleichzeitiger Darreichung von Euglena und Phacus wird erstere bevorzugt. Sogar zwischen Angehörigen derselben Gattung wird unterschieden, z. B. zwischen Phacus triqueter und Phacus longicaudes, von denen der erstere besser aufgenommen wird. Ein hochentwickeltes Wahlvermögen wird Paramäcien von METALNIKOW[2]) zugeschrieben. Nicht nur, daß Stoffe *mit* Nährwert von solchen *ohne* Nährwert unterschieden würden, auch die letzteren sollen je nach ihrer chemischen Beschaffenheit verschieden „intensiv" aufgenommen werden. Nach DEMBOWSKI[3]) sollen gewisse anorganische Substanzen wie Schwefel-, Glaspulver usw. von Paramaecium caudatum nur dann aufgenommen werden, wenn sie mit Nahrungsstoffen vermischt sind. Die Nachprüfung der gedachten Versuche durch BOZLER[4]) läßt es äußerst zweifelhaft erscheinen, daß den Paramäcien ein so weitgehendes Unterscheidungsvermögen zukommt. In beschränktem Maße soll eine Auswahl der zugestrudelten Nahrung allerdings stattfinden. So werden Carminteilchen einer bestimmten Größe verworfen, während wesentlich größere Hefezellen und Stärkekörner in großer Masse zur Aufnahme gelangen. Nicht die chemische Natur der zugestrudelten Partikelchen, sondern ihre Oberflächenbeschaffenheit soll es sein, die einen gewissen Einfluß auf die Aufnahme ausübt.

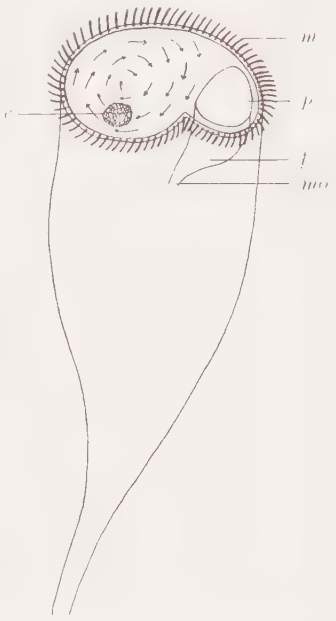


Abb. 15. Stentor coeruleus. *c* Haufen von Carminkörnern, die von den Cilien in der Richtung der Pfeile bewegt werden. (Beseitigung nutzloser Partikel), *m* adorale Membranellen, *p* Peristomtasche, *f* Zellschlund, *mo* dessen Mündung. (Nach SCHAEFFER, aus JORDAN: Physiol. wirbelloser Tiere. 1.)

Ein über den Rahmen der Protozoenphysiologie hinausgehendes Interesse beansprucht die Frage, auf welche Weise die anscheinend gleichmäßig Partikelchen zustrudelnde Zelle zwischen den einzelnen Teilchen unterscheidet und wie sie den unerwünschten Teilchen den Eintritt in den Zellschlund verwehrt. Mit beiderlei Funktionen erscheinen die Cilienapparate des Peristoms und Schlundes betraut. Nach den Beobachtungen von A. A. SCHAEFFER und E. BOZLER unterliegt es keinem Zweifel, daß die Cilien die einzelnen Teilchen, mit denen sie in Berührung kommen, gewissermaßen abtasten und die unerwünschten durch Umkehr ihrer Schlagrichtung aus dem Bereich des Peristoms bzw. Schlundes entfernen (Abb. 15).

Eine Beschränkung auf flüssige Nahrung, die durch Saugen aufgenommen wird, findet sich unter den Protisten lediglich bei der den Infusorien nahe-

[1]) SCHAEFFER, A. A.: Selection found in Stentor coeruleus. Journ. of exp. zool. Bd. 8. 1910.

[2]) METALNIKOW, S.: Les infusoires peuvent-ils apprendre à choisir leur nourriture? Arch. f. Protistenkunde Bd. 34. 1914.

[3]) DEMBOWSKI, J.: Weitere Studien über die Nahrungswahl bei Paramaecium caud. Travaux du labor. de biol. gén. de l'inst. M. Nencke Bd. 1, Nr. 2. 1921.

[4]) BOZLER, E.: Über die Morphologie der Ernährungsorganelle und die Physiologie der Nahrungsaufnahme bei Paramaecium caudatum Ehrb. Arch. f. Protistenkunde Bd. 49. 1924.

stehenden Gruppe der *Suctorien* oder *Sauginfusorien*. Als Organellen der Nahrungsaufnahme fungieren bei diesen durchaus mundlosen Formen röhrenförmige innen hohle Fortsätze des Ektoplasmas, die sog. Saugröhrchen oder Tentakel. Kommen ciliate Infusorien mit den Enden oder Endknöpfchen der Tentakel in Berührung, so bleiben sie daran hängen und werden rasch ausgesaugt, d. h. man sieht das Endoplasma des Beutetieres in langsamem oder rascherem Strome ins Innere der Suctorie fließen (Abb. 16).

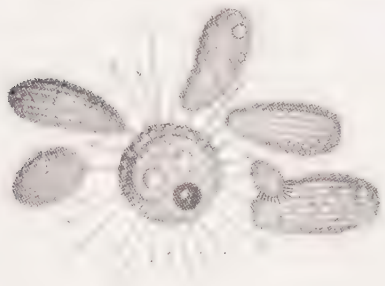


Abb. 16. Sphaerophrya magna, welche 5 Exemplare von Colpoda und 1 Cyclidium ergriffen hat und aussaugt. (Nach Maupas, aus Doflein: Lehrb. d. Protozoenkunde. 4. Aufl.)

Der Mechanismus des Saugens erscheint noch ungeklärt. Aktive Bewegungen der Saugröhrchen dürften beim Zustandekommen des Saugaktes kaum eine Rolle spielen.

Die Verdauungsvorgänge bei Protozoen.

Von

Edmund Nirenstein

Wien.

Mit 1 Abbildung.

Zusammenfassende Darstellungen.

Bütschli, O.: „Protozoa" in Bronns Klassen und Ordnungen des Tierreiches, Bd. I u. II. 1880—1889. — Biedermann, W.: Die Aufnahme, Verarbeitung und Assimilation der Nahrung, in H. Wintersteins Handb. d. vergl. Physiol. Jena: G. Fischer 1911. — Jordan, H.: Vergleichende Physiologie wirbelloser Tiere. Bd. I. Die Ernährung. Jena: G. Fischer 1913. — Doflein, F.: Lehrb. d. Protozoenkunde. 4. Aufl. Jena: G. Fischer 1916. — Verworn, M.: Allgemeine Physiologie. 7. Aufl. Jena: G. Fischer 1922.

Welches Schicksal erfährt die in den Protozoenkörper aufgenommene Nahrung? Da die saprophytisch und holophytisch lebenden Flagellaten hier außer Betracht bleiben sollen und der Ernährungsvorgang bei den lediglich gelöste Nahrungsstoffe aufnehmenden entoparasitischen Protozoen (Sporozoen, Opalina ranarum) derzeit noch in vollkommenes Dunkel gehüllt ist, soll uns im folgenden ausschließlich die Frage beschäftigen, welche Veränderungen die *geformte* Nahrung innerhalb des Protozoenkörpers erfährt bzw. inwieweit die beobachteten Veränderungen auf den Prozeß der Nahrungsverwertung zu beziehen sind.

Jahrelang war die Ernährungsphysiologie der einzelligen Tiere von der Vorstellung beherrscht, daß die unmittelbare Einverleibung der Nahrung in den Körper der Protozoenzelle bzw. der direkte Kontakt der Nahrung mit dem Plasma zu einer Vereinfachung aller Vorgänge führen müßten, die der Verwertung der aufgenommenen Nahrung dienen. Die genauere Verfolgung des Schicksals der aufgenommenen Nahrung ergab jedoch, daß die gedachten Prozesse bei den Protozoen im wesentlichen ganz in derselben Weise sich abspielen wie bei den vielzelligen Tieren. Auch bei den Protozoen erfolgt die Verdauung innerhalb eines von der lebenden Substanz scharf geschiedenen Raumes; auch bei der Verdauung der Einzelligen sind es fermenthaltige, in den Verdauungsraum — die Nahrungsvakuole — abgesonderte Sekrete, die die Zerlegung der Nahrungsstoffe in einfachere, assimilationsfähige Verbindungen bewirken; auch hier folgt auf die Verdauung der Nahrung die Resorption, d. h. der Übertritt der innerhalb der Nahrungsvakuole gebildeten Verdauungsprodukte in das Plasma der Protozoenzelle, während die nichtresorbierten Nahrungsteile im Verdauungsraum verbleiben, um später nach außen entleert zu werden; schließlich kommt auch den Protozoen die Fähigkeit zu, resorbierte Nahrungsstoffe als Reservematerial aufzuspeichern.

Im Gegensatz zur außerordentlichen Mannigfaltigkeit der Einrichtungen, die die Aufnahme geformter Nahrung bei den einzelligen Tieren vermitteln, scheinen die Vorgänge, die sich an der aufgenommenen Nahrung abspielen, in ziemlich übereinstimmender Weise bei Rhizopoden, Flagellaten und Ciliaten zu verlaufen. Systematische Beobachtungen liegen lediglich in Hinsicht auf einzelne Rhizopoden und Ciliaten vor. Unter den letzteren ist es besonders das holotriche Infusor Paramaecium caudatum, das mehrfach als Objekt eingehender ernährungsphysiologischer Untersuchungen gedient hat. Es empfiehlt sich daher, mit der Beschreibung der Vorgänge bei Ciliaten zu beginnen, wobei der Darstellung in erster Linie die bei Paramaecium erhobenen Befunde zugrunde gelegt werden sollen, und anschließend die Schilderung der einschlägigen Beobachtungen bei Rhizopoden folgen zu lassen.

Ciliaten.

Die Art, in der strudelnde Infusorien ihre Nahrung aufnehmen, bringt es mit sich, daß die eingestrudelten Partikelchen von vornherein in einem Wassertropfen eingeschlossen sind. In welcher Weise dieser Tropfen von seiten des unmittelbar angrenzenden Plasmas eine ihn umhüllende feinste Haut erhält, die sich nach der Ablösung des Tropfens vom Schlunde völlig um ihn schließt, wurde bei der Besprechung der Nahrungsaufnahme bereits angedeutet. Der von eingestrudelten Partikeln erfüllte Flüssigkeitstropfen stellt die *Nahrungsvakuole*, die vom Zellplasma scharf geschiedene ihn umhüllende Haut die *Vakuolenhaut* dar. Nach ihrer Ablösung vom Schlunde wird die Nahrungsvakuole in raschem Zuge zu einem Punkte hingeführt, wo sie zunächst zur Ruhe gelangt. Diese Ruhe dauert jedoch nur wenige Sekunden, nämlich bis zur Ablösung der nächsten Vakuole. Die Zeitintervalle, in denen sich die Vakuolen vom Schlunde ablösen, erweisen sich zwar bei kurzer Beobachtungsdauer als ziemlich konstant, ändern sich jedoch bei einer Änderung der äußeren Bedingungen. Bewirkt wird der Ablösungsvorgang durch eine periodisch erfolgende Zugwirkung des Plasmas auf die Vakuole und die darauf folgende Abschnürung des Tropfens von der Schlundflüssigkeit; durch welche Momente jedoch diese Vorgänge jedesmal ausgelöst werden, erscheint zur Zeit nicht klargestellt. Die Zahl und Beschaffenheit der eingestrudelten Partikelchen dürfte hierbei eine Rolle spielen. Daß diese Umstände nicht ausschließlich maßgebend sind, geht aus der Tatsache hervor, daß bei gewissen Infusorien (Colpidium) leere, d. h. vollkommen partikelchenfreie Vakuolen in der nämlichen Weise zur Ablösung gelangen, wie Vakuolen mit geformtem Inhalt.

Während die eben abgelöste Nahrungsvakuole ihrem ersten Ruhepunkt zueilt, verläßt ihre Vorgängerin diesen Platz, um ihre *Wanderung* durch das Plasma anzutreten. Bei Infusorien mit lebhafter Plasmaströmung fallen die von den Nahrungsvakuolen eingeschlagenen Bahnen vielfach mit dieser Strömung zusammen (Zyklose). Anderenfalls wird die Hauptströmung nur zum Teil zum Transport der Nahrungsballen benutzt. Viele Nahrungsvakuolen verlassen die Hauptströmung und beschränken sich auf kleine Ortsveränderungen im Endoplasma.

Während der Wanderung der Nahrungsvakuole vollzieht sich an ihr und ihrem Inhalt eine Reihe sehr auffallender Veränderungen, die mit der Verwertung der aufgenommenen Nahrung bzw. vorbereitenden Prozessen zusammenhängen. Hierbei lassen sich *zwei* scharf geschiedene *Perioden* unterscheiden: die Periode der *sauren* und die Periode der *alkalischen Vakuolenreaktion*. In die erste Periode fällt die Formung des *Nahrungsballens*, in die zweite die Bildung der *sekundären Nahrungsvakuole*.

Formung des Nahrungsballens. Unmittelbar nach der Ablösung der Vakuole vom Schlunde zeigt die Vakuolenflüssigkeit noch ihre ursprüngliche Beschaffenheit, d. h. sie erscheint vollkommen klar und läßt die Konturen der eingestrudelten Teilchen scharf hervortreten. Aber schon nach wenigen Sekunden ändert sich das Bild. Die Vakuolenflüssigkeit trübt sich rasch. Der trübe, die eingeschlossenen Teilchen nur undeutlich erkennen lassende Vakuoleninhalt zieht sich vollkommen gleichmäßig von der Vakuolenhaut zurück, behält jedoch seinen kreisrunden, glatten Kontur, während zwischen diesem und der Vakuolenwand ein klarer Flüssigkeitshof vom Lichtbrechungsvermögen des Wassers erscheint, der auf dem optischen Querschnitt ringförmig den Nahrungsballen umgibt. Dieser hat mittlerweile ein opakes Aussehen gewonnen; vom geformten Inhalt ist nichts mehr zu erkennen. Diese Ballung des geformten Inhaltes wurde zuerst von Greenwood[1]) bei Carchesium beobachtet und auf die Abscheidung einer gerinnbaren und nach der Gerinnung sich stark kontrahierenden Substanz zurückgeführt. Einen genaueren Einblick in den Vorgang ermöglichten Beobachtungen an Colpidium Colpoda [Nirenstein[2])]. Es zeigte sich, daß bei der Formung des Nahrungsballens zwei Prozesse beteiligt sind: erstens die Sekretion einer trüben Substanz, die die eingeschlossenen Teilchen ein- und umhüllt und der Beobachtung entzieht („Vakuolenschleim"), zweitens die Abscheidung einer überaus zarten, hyalinen Membran, die bestimmt ist, eine Hülle um den Vakuoleninhalt zu bilden. Das so gebildete Bläschen löst sich von der Vakuolenwand ab und verkleinert sich in konzentrischer Richtung, wobei der flüssige Inhalt wie durch die Maschen eines Filters ausgepreßt wird und sich außerhalb der Hülle ansammelt. Bei einer Reihe von Infusorien bilden sich die beschriebenen Hüllen ausnahmslos um jeden Nahrungsballen, bei anderen Ciliaten, wie bei Paramaecium caudatum, erfolgt die Bildung resistenter Hüllen nur bei einer bestimmten Beschaffenheit der Nahrung, während in anderen Fällen mangelhafte Abscheidung der gedachten Membranen zur Bildung lockerer, leicht zerfallender Nahrungsballen führt. In gewissen Fällen kann die Hüllenbildung und damit auch die Ballung des geformten Vakuoleninhaltes ganz unterbleiben. Die klare Flüssigkeit, die sich nach der Bildung des Nahrungsballens in seiner Umgebung angesammelt hat, wird nun rasch resorbiert, so daß die Vakuolenwand, die der Verkleinerung der ganzen Vakuole gefolgt ist, jetzt der Oberfläche des Nahrungsballens unmittelbar anliegt. Damit ist die erste Periode abgeschlossen. In diesem Zustand kann der Nahrungsballen stunden-, ja tagelang verweilen, ohne daß weitere Veränderungen bemerkbar wären, bis dann plötzlich die zweite Periode einsetzt. Die letztere kann sich aber auch ohne eingeschobene Ruhezeit unmittelbar an die erste Periode anschließen.

Bildung der sekundären Nahrungsvakuole. Die zweite Periode setzt plötzlich ein. Eingeleitet wird sie durch den plötzlichen Erguß einer wasserklaren Flüssigkeit in die Nahrungsvakuole, so zwar, daß der Nahrungsballen nunmehr wieder im Inneren eines klaren Flüssigkeitstropfens zu liegen kommt (*sekundäre Nahrungsvakuole*). Bald machen sich am Nahrungsballen auffällige Veränderungen bemerkbar; der Nahrungsballen verliert sein opakes Aussehen und läßt die Umrisse der eingeschlossenen Teilchen wieder scharf hervortreten, offenbar infolge Verschwindens des die einzelnen Partikelchen umhüllenden „Vakuolenschleimes". Lockere Nahrungsballen zerfallen sehr rasch in die sie zusammensetzenden Teilchen, die sich nunmehr wieder über die ganze Nahrungsvakuole verteilen. Aber auch mit Hüllen versehene Nahrungsballen erfahren häufig nach Auflösung der

[1]) Greenwood, M.: Philosoph. transact. of the roy. soc. of London Bd. 185. 1894.
[2]) Nirenstein, E.: Zeitschr. f. allg. Physiol. Bd. 5. 1905.

Hülle das gleiche Schicksal. In anderen Fällen erhalten sich die Hüllen bis zur Ausstoßung der Nahrungsballen. Wie man sieht, stehen die Vorgänge in beiden Perioden in einem gewissen Gegensatze zueinander: Ballung der einzelnen Teilchen und Aufsaugung des aufgenommenen Wassers in der ersten Periode, neuerlicher Flüssigkeitserguß und Zerfall der Ballen in der zweiten Periode. Besonders deutlich tritt dieser Gegensatz der beiden Perioden im Verhalten der *Reaktion* der Vakuolen zutage.

Reaktion der Nahrungsvakuole. Die Anwendung von Lackmus ergab bei allen darauf untersuchten Infusorien Rotfärbung der Vakuole, der nach einer gewissen Zeit Bläuung folgt. Zu analogen Ergebnissen führte die Verfütterung von Alizarinsulfat. Eine exaktere Verfolgung der Vakuolenreaktion ermöglicht die Verwendung des von Metschnikoff für derartige Untersuchungen empfohlenen Vitalfarbstoffes Neutralrot. Wie Untersuchungen bei Paramaecium caudatum ergeben haben, tritt die Rotfärbung der Nahrungsvakuole als Ausdruck ihrer sauren Reaktion sofort nach Ablösung der Vakuole vom Schlund auf und erhält sich während der ganzen Dauer der ersten Periode. Mit dem Eintritt der zweiten Periode erfolgt regelmäßig die plötzliche Gelbfärbung bzw. Entfärbung der Vakuole, ein Beweis, daß die am Beginn der zweiten Periode in die Vakuole abgeschiedene Flüssigkeit alkalisch reagiert. Auch mit Neutralrot ließ sich wie mit den beiden vorgenannten Indicatoren bei *allen* darauf untersuchten Ciliaten saure Reaktion nachweisen. Von weniger säureempfindlichen Indicatoren ergab Kongorot — geeignete Anwendung vorausgesetzt — bei Carchesium [Greenwood und Saunders[1])] und bei Paramaecium caudatum [Nirenstein[2])] positive Resultate. Bemerkenswert ist das Verhalten des noch säureunempfindlicheren (Umschlag in Fuchsinrot bei $p_H = 4$) Indicators Dimethylamidoazobenzol (Nirenstein). Unter einer großen Zahl untersuchter Infusorien war es ausschließlich Paramaecium caudatum, bei dem der Indicator saure Reaktion anzeigte. Wenige Minuten nach Ablösung der Vakuole vom Oesophagus färbt sich diese fuchsinrot und behält, wie beim Neutralrot, die Färbung während der ganzen ersten Periode bei, um sich mit dem Eintritt der zweiten Periode plötzlich zu entfärben. Der fuchsinrote Ton der Färbung spricht für eine starke Säure. Auch Tropaeolin 00, das bei $p_H = 1{,}4$ in Rot umschlägt, gab bei Paramaecium caudatum positive Resultate. Mit Hilfe eines Verfahrens, bei dem Kongorotalbumin als Indicator verwendet wird, konnte Nirenstein[3]) in jüngster Zeit den Nachweis erbringen, daß die H-Konzentration in den Vakuolen von Paramaecium caudatum einen noch wesentlich höheren Wert aufweist. Der mittels der genannten Methode bestimmte Säurewert entspricht der H-Konzentration einer $^n/_{12}$HCl, ist also von der Größenordnung des Säurewertes im Hundemagensaft. Gleichzeitig konnte wahrscheinlich gemacht werden, daß die Vakuolensäure von Paramaecium caudatum Salzsäure ist. Die exzessive Säureproduktion in den Vakuolen von Paramaecium caudatum stellt allerdings einen Ausnahmsfall dar, da, wie schon hervorgehoben wurde, bei allen bis jetzt darauf untersuchten Ciliaten schon Dimethylamidoazobenzol ein negatives Resultat ergibt. Die biologische Bedeutung der Säureausscheidung erscheint trotz mancher der Frage gewidmeten Untersuchung nicht genügend geklärt. Daß die Säure nicht die Bedeutung einer Verdauungssäure hat, geht schon daraus hervor, daß zur Zeit der sauren Vakuolenreaktion überhaupt keine Verdauung stattfindet. Die einzige während der ersten Periode an der Nahrung nachweisbare Veränderung besteht in der Abtötung aufgenommener lebender Organismen. Daß eine Säure-

[1]) Greenwood u. Saunders: Journ. of physiol. Bd. 16. 1894.
[2]) Nirenstein, E.: Zeitschr. f. allg. Physiol. Bd. 5. 1905.
[3]) Nirenstein, E.: Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd. 125. 1925.

konzentration, wie sie bei Paramaecium caudatum gefunden wird, für sich allein genügt, um toxisch zu wirken, unterliegt keinem Zweifel. Anders bei den übrigen Ciliaten. Bei der niedrigen Säurekonzentration kommt hier eine toxische Wirkung der Säure nicht in Frage, es sei denn, daß ihre Anwesenheit für das Zustandekommen der Wirkung irgendeines toxischen Prinzips notwendig wäre.

Verdauung. Nach den übereinstimmenden Befunden von Greenwood und Saunders bei Carchesium und von Nirenstein bei Paramaecium caudatum unterliegt es keinem Zweifel, daß die Verdauungsvorgänge in die zweite Periode fallen und somit auf Rechnung des am Beginn dieser Periode abgeschiedenen alkalischen Saftes zu setzen sind. Besonders klar liegen die Verhältnisse hinsichtlich der *Eiweiß*verdauung. Wie Fütterungsversuche mit koaguliertem Eiweiß oder Dotter ergeben haben, lassen die genannten Substanzen während der ganzen Zeit der sauren Reaktion keine Veränderung erkennen, während sich in der Periode der alkalischen Reaktion das Verschwinden der genannten Körnchen leicht verfolgen läßt. Die Tatsache, daß die Proteolyse bei neutraler oder schwach alkalischer Reaktion vor sich geht, befindet sich in guter Übereinstimmung mit den Feststellungen von Mesnil und Mouton. Die genannten Autoren konnten aus Paramaecienleibern ein Ferment gewinnen, das Gelatine und Fibrin angreift und das Optimum seiner Wirkung bei Neutralität gegen Lackmus entfaltet.

Über die Verwertung der *Kohlenhydrate* sind wir mangelhaft unterrichtet. Den spärlichen, durchweg aus älterer Zeit stammenden Angaben zufolge sollen sich an den von Infusorien aufgenommenen Stärkekörnern Korrosionserscheinungen, vielfach auch verändertes Verhalten dem Jod gegenüber, nachweisen lassen.

Während früher der Infusorienzelle die Fähigkeit der *Fett*verwertung allgemein abgesprochen wurde, da Beobachtungen ergeben hatten, daß aufgenommene Fettkügelchen anscheinend unverändert den Ciliatenkörper verlassen, gelangte Nirenstein[1]) zu Ergebnissen, die an der Ausnützung des Fettes durch die Infusorienzellen keinen Zweifel bestehen lassen. Schon die Tatsache, daß Paramaecien bei fettreicher Kost (Eidotter, Milch, Fettemulsion) in wenigen Stunden solche Mengen von Fett als Reserve in ihrem Endoplasma anhäufen, wie sie in gleichem Ausmaße bei fettloser Nahrung niemals zu erzielen sind, spricht für die Verdauung von Fett. Daß bei Verfütterung von Milch oder Ölemulsion die relativ ansehnlichen Fettkügelchen anscheinend unverändert den Infusorienkörper verlassen, erscheint bei der kurzen Verweildauer der Nahrung und der hierdurch bedingten relativ geringen Ausnützung der einzelnen Fettkugeln selbstverständlich. Klarer sind die Ergebnisse bei Verfütterung von Dotter, dessen Elemente (die Körnchen des gelben Dotters), wie die Sudanreaktion lehrt, neben Eiweiß Fett enthalten. Verfolgt man mittels der Sudanprobe die Veränderung der Dotterkörner während ihres Aufenthaltes im Paramaecienkörper, so zeigt es sich, daß das Fett während der ganzen ersten Periode unverändert bleibt, während es in der zweiten Periode vollkommen verschwindet. Es fällt also auch die Fettverdauung in diejenige Periode, in der die Proteolyse vor sich geht. Daß es sich bei der Fettverdauung nicht etwa um Aufnahme feinster Tröpfchen ins Endoplasma, sondern um Überführung von Fett in wasserlösliche Produkte handelt, beweist die Beobachtung, daß bei Verfütterung von mit Sudan gefärbtem Fett das im Endoplasma gespeicherte Reservefett farblos ist.

Bei den Fermentzellen der Metazoen erscheint die Fermentproduktion an eine bestimmte Zellstruktur, nämlich an die Entwicklung granulärer Gebilde gebunden. Läßt die Abscheidung der Verdauungsenzyme innerhalb der Protozoenzelle die gleiche Sekretionsform erkennen?

[1]) Nirenstein, E.: Zeitschr. f. allg. Physiol. Bd. 10. 1909.

Es liegen Beobachtungen vor, die tatsächlich in diesem Sinne gedeutet werden könnten. Schon Prowazek konnte feststellen, daß bei mit Neutralrot vital gefärbten Paramaecien rings um die in Bildung begriffene Nahrungsvakuole eine Ansammlung feinster rotgefärbter Endoplasmakörnchen auftritt. Die weitere Verfolgung des Schicksals dieser Körnchen ergab folgendes (Nirenstein): Die Körnchen durchdringen die Vakuolenhaut und lagern sich nach Resorption des Vakuolenwassers der Oberfläche des Nahrungsballens an. In diesem Zustande verharren sie während der ganzen ersten Periode, d. i. bis zum Auftreten des alkalisch reagierenden Flüssigkeitsergusses rings um den Nahrungsballen. Jetzt lösen sich die Körnchen von der Oberfläche des Nahrungsballens ab, quellen zu tröpfchenartigen Gebilden auf und schwimmen noch eine Zeitlang in der Vakuolenflüssigkeit umher, um sich schließlich darin völlig aufzulösen. Der Umstand, daß die Auflösung der Endoplasmakörnchen in der Vakuolenflüssigkeit in diejenige Periode fällt, in der die Verdauung der Nahrung statthat, legt nun den Gedanken nahe, in den Endoplasmakörnchen Träger von Fermenten zu vermuten. Immerhin erscheint bei der Annahme einer Fermentnatur der Körnchen große Vorsicht geboten. Zunächst ist darauf hinzuweisen, daß es sich bei der Neutralrotfärbung nicht einfach um einen durch Färbung sichtbar gemachten Vorgang handelt, der in gleicher Weise auch am ungefärbten Tier verläuft, sondern die Sachlage ist vielmehr die, daß die Erscheinung mit der Wirkung des Neutralrot selbst zusammenhängt. Ein derartiges massenhaftes Eindringen von Endoplasmakörnchen in die Nahrungsvakuole findet am ungefärbten Tier nicht statt. Ferner wurde beobachtet, daß unter der Wirkung von Neutralrot — und zwar nur dann — ein massenhaftes Eindringen von Endoplasmakörnchen auch in solche Vakuolen stattfindet, die überhaupt keine Nahrungsvakuolen sind [Nirenstein[1])]. Man gewinnt den Eindruck, daß die Infusorienzelle die Tendenz hat, die farbstoffbeladenen Granula zu eliminieren. Von diesem Gesichtspunkte besehen würden sich die Körnchen eher als Exkretgranula präsentieren. Schließlich wäre zu erwägen, ob nicht die Vereinigung eines sekretorischen und exkretorischen Vorganges vorliegt, wie sie für manche Darmzellen niederer Metazoen beschrieben wurde.

Die zur Entleerung bestimmten Nahrungsvakuolen (Kotvakuolen) sammeln sich an einer bestimmten Stelle des Zellkörpers, wo sie häufig zu einer einzigen großen Kotvakuole konfluieren. Die Entleerung erfolgt durch den Zellafter (Cytopyge), d. i. durch eine persistierende Lücke im corticalen Plasma, die allerdings nur im Moment der Entleerung erkennbar wird.

Reservestoffe. Im Körper zahlreicher Ciliaten wurde *Glykogen* mikrochemisch nachgewiesen. Der makrochemische Nachweis gelang bei Glaucoma scintillans (Barfurth). Ein dem Glykogen verwandtes, aber mit ihm nicht identisches Kohlenhydrat, das Paraglykogen, findet sich bei den endoparasitischen Ciliaten Nyctotheres und Balantidium. Nahrungsabschluß bringt die Paramylumkörner zum Verschwinden.

Schon unter natürlichen Ernährungsbedingungen enthalten die meisten Infusorien in ihrem Endoplasma mehr oder minder erhebliche Mengen von *Fett*körnchen. Bei Verfütterung fettreicher Nahrung konnte die Menge des im Endoplasma von Paramaecium caudatum gespeicherten Fettes bis zu einem solchen Grade gesteigert werden, daß das Endoplasma von dichtgedrängten Fettkörnchen ganz erfüllt war (Nirenstein). Die Bedeutung dieses Fettes als Reservestoff ergibt sich aus dem Umstand, daß es durch Hungern zum Schwinden gebracht wird. Verfüttertem Fett analog wirken Seifen, auch ohne Glycerinzusatz. Auch mit Kohlenhydraten und Eiweiß ist, wenn auch in vermindertem Maße, Speicherung von Reservefett zu erzielen.

Rhizopoden.

Wie schon hervorgehoben wurde, scheinen sowohl die den Verdauungsvorgang vorbereitenden Prozesse wie auch die Verdauung selbst bei den Rhizopoden im großen und ganzen in ähnlicher Weise sich abzuspielen wie bei den Ciliaten. Die Menge der primären Vakuolenflüssigkeit hängt von der Art der

[1]) Nirenstein, E.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 179. 1920.

Nahrung ab. Unbewegliche Nahrungskörper werden mit wenig Flüssigkeit aufgenommen, während bei beweglichen Objekten (Flagellaten, Infusorien, Rotatorien) die Menge des gleichzeitig mit aufgenommenen Wassers um so größer ist, je schwieriger sich die Einschließung des betreffenden Organismus gestaltete. Die Bildung einer *Vakuolenhaut* ist besonders bei Amöbenformen mit zähem Ektoplasma deutlich zu verfolgen. Hat das durch stärkeres Lichtbrechungsvermögen kenntliche Ektoplasma den Nahrungskörper von allen Seiten umschlossen, dann erhält es sich noch eine Zeitlang als glänzende Hülle, um schließlich bis auf eine persistierende Grenzschicht zu verschwinden (Abb. 17). *Ballung* des aus kleinsten Partikelchen (Bakterien) bestehenden Vakuoleninhaltes in der Weise, wie sie oben für Ciliaten beschrieben wurde, beobachteten Greenwood und Saunders in den Vakuolen von Myxomycetenplasmodien. Daß auch hier bei der Formung von Nahrungsballen *Hüllen*bildungen eine Rolle spielen, geht aus Beobachtungen von Penard[1]) hervor, der bei Amoeba terricola kapselartige Hüllen rings um die Nahrungsballen feststellen konnte.

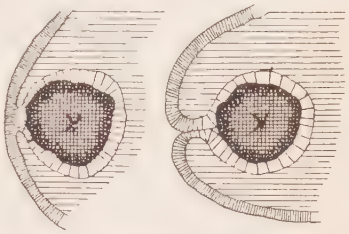


Abb. 17. Schema der Vakuolenwandbildung bei einer Amöbe. (Nach Rhumbler, aus Jordan: Physiol. wirbelloser Tiere.)

Das Verhalten der *Vakuolenreaktion* während der einzelnen Phasen des Verdauungsvorganges dürfte mit demjenigen bei Infusorien übereinstimmen; wenigstens fanden Greenwood und Saunders, daß die Nahrungsvakuolen von Plasmodien zunächst immer sauer reagieren (gegen Lackmus, Alizarinsulfat, gelegentlich auch gegen Kongorot), und daß in einem späteren Zeitpunkte die saure Reaktion regelmäßig einer alkalischen Platz macht. In Hinsicht auf die eigentlichen Amöben fehlt es an systematischen, die Vakuolenreaktion betreffenden Untersuchungen. So viel scheint aber aus den Angaben hervorzugehen, daß um jeden aufgenommenen Fremdkörper, gleichgültig, ob er als Nahrung verwendet wird oder nicht, gleichgültig, ob er mit oder ohne Wasser einverleibt wurde, ein sauer reagierendes Sekret abgeschieden wird, das auf lebende Organismen toxisch wirkt. Die Geschwindigkeit der Abtötung hängt außer von der Natur des einschließenden Organismus von der Art, der Größe und der Zahl der aufgenommenen Individuen ab. Während Euglenen in den Nahrungsvakuolen von Plasmodien etwa erst am dritten Tage absterben (Čelakovsky), erweist sich das Vakuolensekret von Amöben weitaus giftiger. Bei einem von einer Amoeba proteus aufgenommenen hypotrichen Infusor war schon nach 5 Minuten Verlangsamung des Wimperschlages und nach 13 Minuten völlige Unbeweglichkeit festzustellen [K. Gruber[2])]. In diesem Zusammenhange sei daran erinnert, daß auch die nach außen abgeschiedenen klebrigen Sekrete mancher Amöben (Am. verrucosa) augenscheinlich ebenfalls giftig wirken, da sie die an der Oberfläche der Amöbe klebengebliebenen Beutetiere rasch lähmen. Ob bei der Giftwirkung des Vakuolensekretes die saure Reaktion eine Rolle spielt, entzieht sich der Beurteilung.

Verdauung. Daß das Vakuolensekret in einem gewissen Zeitpunkte *proteolytische* Fähigkeiten gewinnt, wurde durch zahlreiche unmittelbare Beobachtungen erhärtet. Erbeutete Flagellaten, Infusorien usw. zerfallen in den Vakuolen von Amöben und Heliozoen und verschwinden bis auf geringe Reste. Noch eindeutiger sind die Ergebnisse der Fütterung mit reinen Eiweißstoffen. Nach den Beobachtungen von Čelakovsky bilden sich in den Plasmodien von Myxomyceten

[1]) Penard, E.: Arch. f. Protistenkunde Bd. 28. 1913.
[2]) Gruber, K.: Arch. f. Protistenkunde Bd. 25. 1912.

5—6 Stunden nach der Fütterung mit koaguliertem Eiweiß um die einzelnen Eiweißkörner kleine Vakuolen, in denen sich die Eiweißpartikelchen völlig auflösen. Štolc beobachtete Lösung von koaguliertem Eieralbumin in den Vakuolen von Pelomyxa palustris. Ein Zusammenhang zwischen Eiweißverdauung und saurer Reaktion scheint nicht zu bestehen, da nach den Untersuchungen von Greenwood und Saunders die Eiweißverdauung keineswegs mit dem Beginn der Säurereaktion zusammenfällt, sondern erst viel später einsetzt, und zwar zu einem Zeitpunkt, in dem die Vakuole zwar noch schwach sauer reagiert, sehr bald aber neutral bzw. alkalisch wird, ohne daß der weitere Fortgang der Verdauung dadurch gestört würde. Die Annahme, daß es sich in den Vakuolen der Rhizopoden bzw. Myxomyceten um tryptische Verdauung handelt, erhält eine wesentliche Stütze durch Untersuchungen von Mouton über die Wirkungsart der von ihm dargestellten Amöboprotease. Der Glycerinextrakt aus Amöbenkulturen bzw. die wässerige Lösung seines Alkoholniederschlages enthält ein Ferment, das Fibrin, Gelatine, in geringem Maße auch koaguliertes Eiereiweiß zu lösen imstande ist. Das Optimum der Wirkung liegt zwischen Neutralität für Phenolphthalein und Neutralität für Lackmus. Gegen Säuren ist das Ferment äußerst empfindlich. Auch die Art, wie Fibrin verdaut wird, spricht für ein trypsinartiges Ferment: Das Fibrin zerfällt ohne Quellung zu kleinsten Partikelchen, die sich fast ohne Rückstand auflösen. Unter den Verdauungsprodukten konnten Tyrosin und Tryptophan nachgewiesen werden. Während abgetötete Bacillen durch die Amöboprotease rasch aufgelöst werden, erweist sich diese lebenden Bacillen gegenüber vollkommen wirkungslos.

Die Angaben über *Kohlenhydrat*verdauung lauten widersprechend. Während sowohl Greenwood wie Meissner auf Grund von Beobachtungen bei Am. proteus bzw. Am. princeps, Am. radiosa und Pelomyxa palustris den Amöben jedes Verdauungsvermögen für ungequollene Stärke absprechen, konnte Štolc sowohl für Pelomyxa pal. als auch Am. proteus feststellen, daß von den genannten Rhizopoden aufgenommene rohe Weizenstärke in der für diastatische Enzymwirkung charakteristischen Weise korrodiert wird. Außerordentlich widerstandsfähig erwies sich Kartoffelstärke; Korrosionserscheinungen waren selbst nach mehrtägigem Verbleib der Stärke im Innern der Pelomyxa nicht nachzuweisen; daß aber selbst in diesem Falle eine Ausnützung des Kohlenhydrats stattgefunden hat, bewies die Auffüllung der als Glykogenspeicher dienenden „Glanzkörper". Auch für Foraminiferen ist eine wirkliche Verdauung dargebotener Stärkekörner nachgewiesen worden (Jensen). Ob Myxomycetenplasmodien rohe Stärke ausnützen, erscheint zweifelhaft, gequollene unterliegt der Verdauung (Čelakovsky). Die Anwesenheit celluloselösender Fermente innerhalb der Nahrungsvakuolen von Rhizopoden scheint ziemlich verbreitet zu sein. Schon die Beobachtung Rhumblers, daß von Am. verrucosa aufgenommene Oscillariafäden im Innern des Tieres zu einer braunroten krümeligen Masse zerfallen, beweist die Anwesenheit einer Cytase. Štolc fand, daß bei ausgehungerten Exemplaren von Pelomyxa, deren Glykogenreserven (Glanzkörper) erschöpft waren, diese sich wieder auffüllten, wenn Baumwoll- oder Filtrierpapierfasern verfüttert wurden. Schließlich sei daran erinnert, daß gewisse amöboide Formen (Vampyrellaarten) die Wand von Algenzellen anbohren, um sich des Zellinhaltes zu bemächtigen, ein Vorgang, der ebenfalls das Vorhandensein eines celluloselösenden Fermentes voraussetzt.

Die *Fettverdauung* der Rhizopoden wurde nur wenig untersucht, im wesentlichen mit negativem Erfolg. Meissner und Greenwood konnten bei Amöben keine Veränderung an aufgenommenen Fetttropfen nachweisen. Bei Aetinosphaerium hält Greenwood geringe Fettverdauung für wahrscheinlich.

Auf die Verdauung folgt die Resorption der Verdauungsprodukte, kenntlich an der Verkleinerung der Nahrungsvakuole. Über den Vorgang selbst ist nichts bekannt.

Die nichtresorbierten Nahrungsteile gelangen zur Ausstoßung. Gleich der Nahrungsaufnahme ist auch die Kotentleerung nicht an eine bestimmte Stelle des Rhizopodenkörpers gebunden, sondern kann an beliebiger Stelle der Körperoberfläche erfolgen. Dabei zeigen sich in der Art der Entleerung gewisse Verschiedenheiten, die an analoge Differenzen der Nahrungsaufnahme erinnern. Manche Entleerungsarten wiederholen geradezu die einzelnen Phasen der Nahrungsaufnahme in umgekehrter Reihenfolge.

Reservestoffe. Die Speicherung von *Kohlenhydraten* wurde eingehend an den schon erwähnten „Glanzkörpern" von Pelomyxa verfolgt (Štolc). Diese stellen rundliche oder unregelmäßig geformte Körperchen dar, die innerhalb einer aus schwerlöslichem Kohlenhydrat bestehenden Hüllmembran Glykogen enthalten. Daß es sich tatsächlich um Reserveglykogen handelt, geht schon daraus hervor, daß es im Hunger schwindet und bei Verfütterung von Stärke, Cellulose, aber auch von Coniferin (Glucosid) wieder auftritt; durch Verfütterung von Eiweiß oder Fett war Glykogenbildung nicht zu erzielen. Bei reichlicher Kohlenhydratzufuhr kommt es nicht bloß zur Aufspeicherung des Glykogens in den Glanzkörpern, sondern zum Auftreten von Glykogenbrocken innerhalb des Endoplasmas [Leiner[1])].

Daß unter den Endoplasmaeinschlüssen verschiedener Amöbenformen auch *Fett*tropfen regelmäßig anzutreffen sind, wird mehrfach angegeben. Ob es sich um gespeichertes Reservefett handelt, steht noch dahin. Das gleiche gilt von den Fetttropfen, die sich in bedeutender Menge in der intrakapsulären Sarkode der Radiolarien vorfinden.

Steht die Verdauung, d. i. die Produktion des Verdauungssaftes, unter dem Einfluß des Zellkernes? Man versuchte die Frage durch Beobachtungen an kernlosen Teilstücken von Amöben zu entscheiden. Nach den übereinstimmenden Beobachtungen von Štolc und von K. Gruber nehmen kernlose Amöbenfragmente selbst bewegliche Beuteobjekte auf und verdauen sie in ihren Vakuolen. Während nun Štolc daraus den Schluß zieht, daß auch dem kernlosen Plasma das Vermögen zukommt, Verdauungssäfte zu erzeugen, dürfte es sich nach Gruber eher um eine Nachwirkung von Sekreten handeln, die noch zur Zeit der Kernhaltigkeit im Plasma gebildet wurden. Die Frage erscheint also nicht genügend klargestellt. Sicher ist nur, daß die Umwandlung der resorbierten Nahrung in Körpersubstanz, also die Assimilation, ausschließlich mit Hilfe des Kernes erfolgen kann, da kernlose Fragmente selbst bei wochenlanger Beobachtung trotz Nahrungsaufnahme keine Größenzunahme zeigen und schließlich (spätestens nach 30 Tagen) zugrunde gehen.

[1]) Leiner, M.: Arch. f. Protistenkunde Bd. 47. 1924.

Einige vergleichend-physiologische Probleme der Verdauung bei Metazoen[1]).

(Typen des Nahrungsgewinns und der Nahrungszerkleinerung, extra- und intraplasmatische Verdauung, Darmbau, Sekretion und Enzyme.)

Von

H. J. Jordan und G. Chr. Hirsch

Utrecht.

Mit 49 Abbildungen.

Zusammenfassende Darstellungen.

Weinland, E.: Verdauung und Resorption bei Wirbellosen. Oppenheimers Handb. d. Biochem. Bd. III, S. 2. Jena 1909. (Übersicht über die Nahrung der Tiere und die bis 1909 bekannten Enzyme.) — Biedermann, H.: Aufnahme, Verarbeitung und Assimilation der Nahrung. Wintersteins Handb. d. vergl. Physiol. Bd. II, S. 1. 1911. (Übersicht über die Gruppen der Invertebraten und Vertebraten.) — Pütter, A.: Vergleichende Physiologie. Jena 1912. — Jordan, H. J.: Vergleichende Physiologie wirbelloser Tiere. Bd. I. Ernährung. Jena 1913. (Gruppenübersicht aller Invertebraten; vergleichende Darstellung unserer Fragen S. 641—668.) — Bütschli, O., F. Blochmann u. C. Hamburger: Ernährungsorgane. Bütschlis Vorlesungen üb. vergl. Anat. Berlin 1924. (Anatomie der Verdauungsorgane.)

Die Literatur in unseren Fußnoten ist fast nur aus der Zeit nach 1913 angegeben; Literatur vor 1913 findet man entweder in den obengenannten Handbüchern oder im Autorenverzeichnis der Arbeiten nach 1913.

Wohl alle Tiere bauen die Nahrung[2]) so tief ab, daß die Bausteine zu arteigenen Stoffen verwendet werden können. Diese Zerkleinerung geschieht stets durch Fermente, aber an zwei verschiedenen Orten: entweder (gewöhnlich) *extraplasmatisch* in Höhlen (in einigen Fällen auch vor dem Munde) oder *intraplasmatisch* in Vakuolen aufnehmenden Gewebes (vgl. S. 65); beide Wege der Zerkleinerung können verbunden sein.

I. Die Extraplasmatische Verdauung.

Es soll hier erstmalig versucht werden, *sieben Typen der Nahrungsaufnahme bei den Metazoen* umfassend zu umreißen; gleichzeitig soll untersucht werden, ob eine typische Nahrungszerkleinerung auch mit einem typischen Darmbau in Beziehung steht.

[1]) Aus dem Zoologischen Laboratorium der Reichsuniversität Utrecht.

[2]) Über die Art der Nahrung, welche lebende Wesen benützen, hat W. Speyer eine Übersicht gegeben: Die Ernährungsmodifikation der Organismen. Beiträge aus der Tierkunde, Festschr. Braun 1924.

A. Mikrophage Tiere.

Viele Tiere verzichten auf die Zertrümmerung großer Nahrungskörper und beschränken sich ausschließlich auf die Gewinnung kleiner Teile. Wir wollen diese Tiere die mikrophagen Tiere nennen.

Zu ihnen rechnen wir erstens solche Tiere, die nur kleine Partikel oder Organismen des Wassers in Mengen einstrudeln (Partikelfresser); zweitens solche Tiere, die sich darauf spezialisieren, nahrungsreiche Flüssigkeiten einzusaugen (Sauger). Beide Gruppen bedienen sich also des Wassers als Vehikel der Nahrung; beide setzen an Stelle der großen Beute, deren Jagd wieder besondere Fangorgane und Sinnesorgane nötig macht, die große Anzahl kleinster Beuteobjekte oder deren hochgradige Qualität (Blut, Pflanzensäfte).

Auch makrophage Tiere gehören letzten Endes zu den „Mikrophagen“: erhalten doch auch ihre resorbierenden Darmflächen kleinste Partikel oder Flüssigkeiten. Der Unterschied liegt aber darin, daß die mikrophagen Tiere sich ausschließlich auf den Gewinn von Partikeln und Säften beschränken, also keine großen Stücke aufnehmen können; und daß sie für diesen Gewinn besondere Apparate besitzen.

1. Typus: Die reinen Partikelfresser.

Die Urstoffe des Wassers bilden die Nahrung dieser Tiere; eine Übersicht über diese Urnahrung läßt sich etwa so geben[1]):

Belebte Stoffe des Wassers		Unbelebte Stoffe		
Über 2 μ	Unter 2 μ	Detritus	Kolloide	Lösungen
Autotrophes Nannoplankton	Bakterielles Nannoplankton	über 0,1 μ	0,1—0,001 μ	unter 0,001 μ
Urnahrung der Partikelfresser			Urnahrung der Pflanzen	

Wahrscheinlich liefert der Detritus über 0,1 μ, die zersetzte Masse zerfallender Organismen, den größten Anteil bei der Ernährung der meisten Partikelfresser.

Wir finden Partikelfresser in zwei Bezirken des Wassers: Als mobile, aktive Filtratoren[2]) durcheilen sie mehr oder weniger schnell das Wasser und gewinnen dabei jene Partikel (Pelagische Formen). Als sessile, aktive Filtratoren[3]) sitzen sie am Boden des Wassers fest und ernähren sich von den vorbeischwimmenden oder niederregnenden Kleinorganismen (Benthostiere). — Der *Pelagischen Formen*[4]) sind viele; zur Übersicht seien hier einige genannt: Unter den Crustaceen die Cladoceren (mit Ausnahme der räuberischen Gymnomera, z. B. Leptodera, Polyphemus und Bytothrephes), viele Copepoden und Naupliuslarven; die freischwebenden Tunicaten und Rotatorien; die Larven der Stechmücken; unter den Gastropoden die Pteropoden und Janthinen; von den Echinodermen die pelagische Holothurie Pelagothuria[5]). Diese Urnahrungsfresser dienen dann wieder Großen zur Beute, den eigentlichen Planktonfressern[6]), die man ruhig auch zu den Partikelfressern rechnen kann: z. B. die

[1]) Neumann, E.: Die natürliche Nahrung des limnischen Zooplanktons. Lunds universitets arsskrift, N. F. Avd. 2, Bd. 14. 1918. — Über die Ernährung durch gelöste Stoffe vgl. A. Pütter: Ernährung der Copepoden. Arch. f. Hydrobiol. Bd. 15, S. 70. 1924.

[2]) Naumann, E.: Spezielle Untersuchungen über die Ernährungsbiologie des tierischen Limnoplanktons. I. Cladoceren. Lunds universitets arsskrift, N. F. Avd. 2, Bd. 17. 1921.

[3]) Naumann, E.: Notizen zur Ernährungsbiologie der limnischen Fauna. Arkiv f. zool. Bd. 16, S. 1. 1924.

[4]) Übersicht über die Ernährung dieser Planktontiere gibt H. Lohmann: Probleme der Planktonforschung. Verhandl. d. dtsch. zool. Ges. 1912. Vgl. auch E. Naumann: Zitiert auf S. 26.

[5]) Chun: Aus den Tiefen des Weltmeeres. S. 546. Jena 1905.

[6]) Willer, A.: Nahrungstiere der Fische. Handbuch der Binnenfischerei 1924, S. 143, wo auch andere Beispiele.

Jungfische, Heringe; ferner die Schizopoden unter den Krebsen[1]), die Mystacoceti (Bartenwale), welche vor allem von den Pteropoden leben (Limacina, Clio): in so großer Menge, daß man 2 cbm davon in dem Magen eines Finnwales antraf.

Benthontisch (als Grundbewohner), d. h. als sessile aktive Filtratoren, ernähren sich zahllose Tiere vom Detritus, der den mobilen Filtratoren entgeht. Hierzu gehören Tiere, die eine beinahe festsitzende Lebensweise führen, wie z. B. Amphioxus und die Lamellibranchiaten[2]); unter den Holothurien Cucumaria und Thyone[3]). Ganz fest sitzen z. B. die Spongien, viele Actinien [Actinoloba, Prontanthea, Metridium, Korallen[4])], sedentäre Anneliden und Rotatorien, Cirripedien, Ascidien, Brachiopoden, festsitzende Crinoiden, Bonellia usw.

Ein mechanisch-physiologisch sehr anziehendes Problem ist nun die Frage: *auf welche Weise gewinnen diese Tiere die Partikel?* Das Wasser hält die Nahrungsteilchen schwebend; gesammelt werden sie vom Tier auf recht verschiedene Weisen: durch Filtrieren, Schleimverkleben und Abtasten.

1. Zum **Filtrieren** sind drei Dinge notwendig: Wasserbewegung, Filtrieren und Sammeln (bzw. Einschlucken) des Filtrates. Die *Wasserbewegung* kann mechanisch recht verschieden hervorgerufen werden. Zunächst gibt es einige Tiere, die sich *passiv* dabei verhalten; sie seihen einen von der Natur gegebenen Wasserstrom durch besondere Filtriervorrichtungen ab, ohne selbst etwas zur Wasserbewegung beizutragen; so stellen sich die Simuliumlarven (Kriebelmücken) gegen den Wasserstrom fest und filtrieren ihn passiv durch Mundanhänge[5]); die Ephemeridenlarve Chirotonetes dagegen filtriert Diatomen passiv durch die Thorakalfüße, die mit langen Haaren besetzt sind; aber auch hier sind die Kopfextremitäten zum Sammeln der Nahrungsteilchen und zum Fortbringen an den Mund geeignet[6]). Bei vielen Tiefseeschwämmen ist eine Rückbildung des Wimperapparates zu beobachten: wahrscheinlich seihen diese Tiere Tiefseeströme durch die Kanäle ihres Körpers passiv ab[7]).

Vielfach geschieht aber die aktive Wasserbewegung durch *Wimpernschlag*, meist in Verbindung mit besonderen Filtern. So bei den Rotatorien durch das Wimperorgan[8]), bei den Muscheln[9]) (Abb. 18 und 19), Aszidien und bei Amphioxus durch die Wimpern der Kiemen, wobei die Kiemen selbst als sehr feines und stark ausgedehntes Filter Dienst leisten. Das Filtrat wird zu bestimmten Schleimrinnen gebracht, hier angehäuft und durch besonders kräftige Wimpern dem Munde zugeführt. Bei den Schwämmen, deren Geißelschlag und eigentümlicher

[1]) Depdolla, Ph.: Nahrung und Nahrungserwerb bei Praunus. Biol. Zentralbl. Bd. 43, S. 534. 1923.

[2]) Letzte (und recht genaue) Untersuchungen von C. M. Yonge: Mechanism of feeding, digestion and assimilation in Mya. Brit. journ. of exp. biol. Bd. 1, S. 15. 1923. — Ostrea, Journ. of the Marine Biolog. Assoc. Bd. 14, S. 295. 1926.

[3]) Heyde, H. C. v. d.: Arch. néerland. de physiol. de l'homme et des anim. Bd. 8, S. 112. 1923.

[4]) Carpenter, F. W.: Feeding reactions of the rose coral. Proc. of the Americ. acad. of arts Bd. 46, S. 149. 1910. — Boschma, H.: Voedsel d. Koraaldieren. Ned. Dierk. Vereen., 29. Sept. 1923; Jaarb. v. de kon. acad. v. wetensch. (Amsterdam) Bd. 27. 1923; Proc. of the Americ. acad., Cambridge U. S. A. 1925.

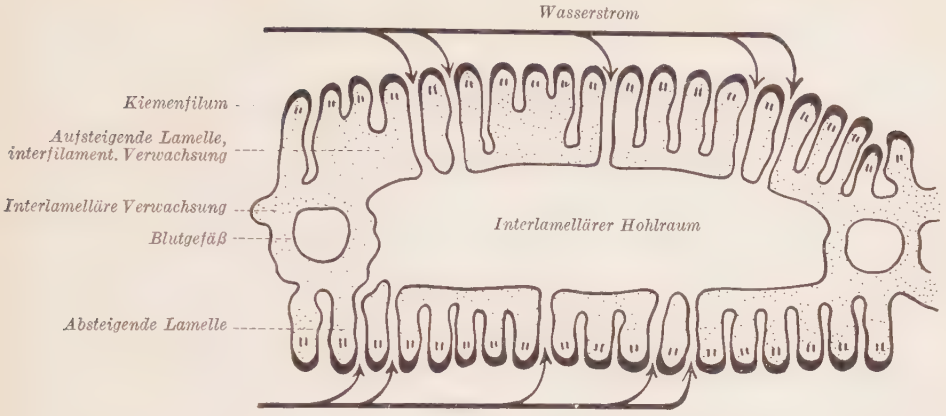
[5]) Naumann, E.: Notizen zur Ernährungsbiologie der limnischen Fauna. Arkiv f. zool. Bd. 16. 1924.

[6]) Clemens, W. A.: An ecological study of the Mayfly Chirotonetes. Univ. of Toronto studies, biol. series Bd. 17. 1917.

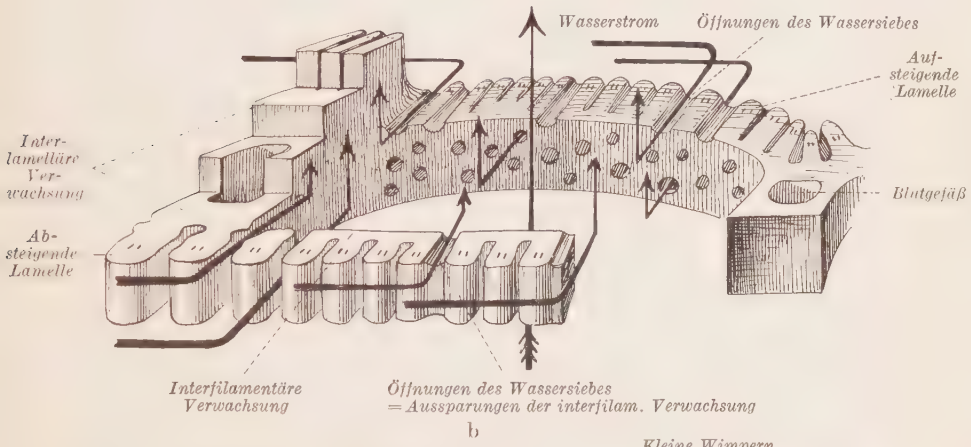
[7]) Bidder, G. P.: Relation of the form of a sponge to its currents. Quart. journ. of microscop. science Bd. 67, S. 293. 1923.

[8]) Naumann, E.: Nahrungserwerb und Nahrung der Copepoden und Rotiferen. Lunds universitets årsskrift Avd. 2, Bd. 19, Nr. 6. 1923.

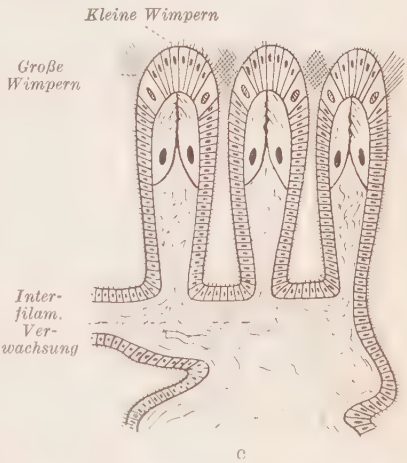
[9]) Genauere Angaben über die besondere Verteilung gröberer und feinerer Partikel auf den Mundlappen und im Magen findet man in den schönen Arbeiten von C. M. Yonge: Mechanism of feeding in Mya. Brit. journ. of exp. biol. Bd. 1, S. 15. 1923. — Derselbe: Structure and physiology of the organs of feeding and digestion in Ostrea. Journ. of the Marine Biolog. Assoc. Bd. 14, S. 299. 1926. (Gute Abbildungen.)



a



b



c

Abb. 18a—c. *Schemata zur Verdeutlichung des Wasserstromes in einer Muschelkieme.* — Abb. 18a: Horizontalschnitt durch einen kleinen Teil einer Kiemenhälfte, von dorsal gesehen. Nach dem Tierkörper zu (medial) liegt die absteigende Lamelle, vom Tierkörper ab (lateral) die aufsteigende Lamelle. Beide Lamellen sind teilweise durch die „interlamelläre Verwachsung" verbunden. Jede Lamelle besteht aus Kiemenfila, die durch die „interfilamentäre Verwachsung" verbunden sind, bis auf Aussparungen, durch welche das Wasser eintritt in den interlamellären Hohlraum. — Abb. 18b: Körperliche Darstellung eines gleichen Schnittes wie in Abb. 18a. Es wird hieraus deutlich, daß der Wasserstrom nur durch feine Öffnungen (Röhren) von beiderseits-außen in den interlamellären Hohlraum gelangen kann. Diese Öffnungen sind die Aussparungen der interfilam. Verwachsungen. Der interlamelläre Hohlraum ist allseitig geschlossen; in ihm steigt das Wasser dorsad empor (großer Pfeil) und verläßt durch einen besonderen dorsalen Kanal den Körper des Tieres. Da die Öffnungen in den Lamellen sehr klein sind, so dienen die Lamellen neben der Atmung als Sieb. Der Partikelfang findet also vor den Öffnungen statt, indem die Partikel vor den Öffnungen liegen bleiben. — Abb. 18c: Drei Kiemenfila stärker vergrößert, um den Bau der Wimpern sehen zu lassen, welche den Wasserstrom bewirken und die abfiltrierten Partikel an der Außenwand der Lamellen transportieren (vgl. Abb. 19). - Entworfen durch G. C. Hirsch unter Benutzung von Langs Lehrbuch der vergl. Anatomie.

Filterapparat in Abb. 20 eingehend dargestellt ist[1]), bewirken die Geißeln einen gleichmäßigen Strom durch die Kanäle des Körpers, wobei dann besondere „Schornsteine" (Kragen) um die Geißeln die Fangflächen bilden; eine 25 mm hohe Leucandra aspera filtriert 22 l Seewasser pro Tag[2]).

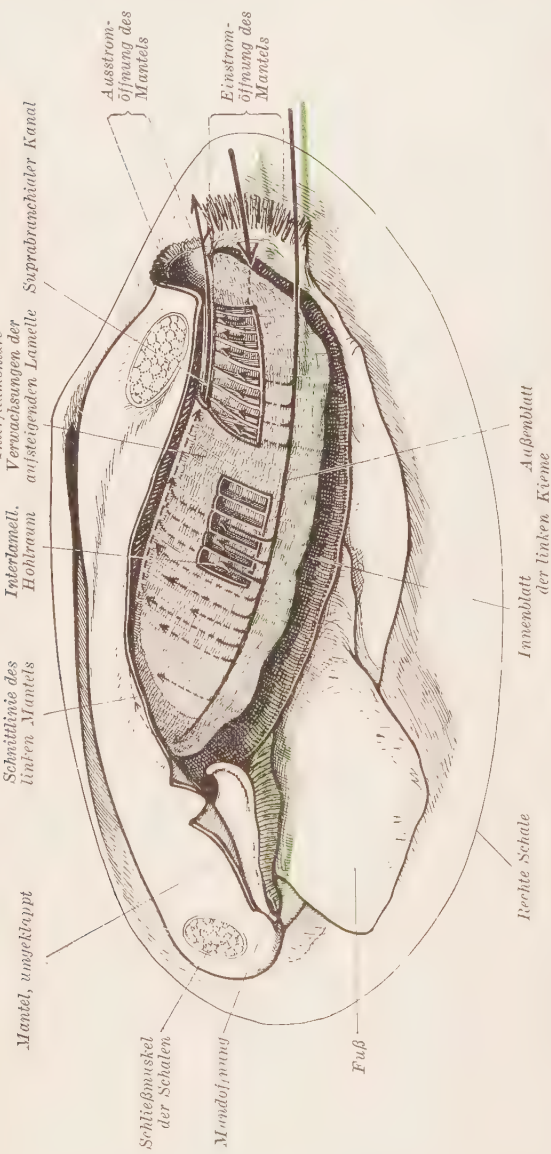
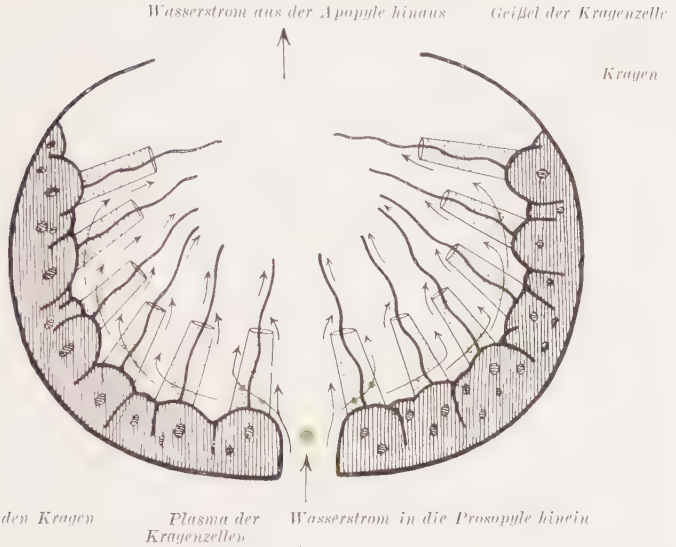


Abb. 19. *Schema zur Verdeutlichung des Filterprozesses bei der Gewinnung von Nahrungspartikeln* (H.) *Anodonta.* Gesehen von links; die linke Schale ist entfernt; der linke Mantel ist teilweise abgeschnitten und dorsad umgeklappt; in die aufsteigende Lamelle des Außenblattes der linken Kieme sind zwei Fenster eingeschnitten. Der Wasserstrom ist mit *schwarzen* Linien angegeben; volle Linie dort, wo der Strom im Bilde sichtbar ist, punktierte Linie, wo er unsichtbar, überdeckt verläuft. Nahrungspartikel sind *grün* wiedergegeben. — Die grünen Nahrungspartikel werden zugleich mit dem Atmungswasser hereingestrudelt; während das Wasser durch die Öffnungen der Lamellen in die interlamelläre Höhle eindringt (Abb. 18), bleiben die Partikel draußen liegen (grüne Kugeln). Durch besondere Wimpern werden sie ventrad bis zum Umschlagrande der Kieme transportiert, hier in Schleim gehüllt und (längs dem grünen Pfeil) zum Mundlappen gebracht (weißes längliches Dreieck); von hier werden sie in die Mundöffnung gestrudelt. — Das Wasser tritt in die interlamellären Hohlräume ein, wird hier dorsad gebracht und verläßt schließlich durch den suprabranchialen Kanal den Körper. (Entwurf von G. C. Hirsch.)

Andere Festsitzende dagegen, wie die Crinoidea, die angeführten Actinien[3]), die Terebelliden unter den Brachiopoda und die thecosomen Pteropoda strudeln

[1]) Trigt, H. van: Contribution to the physiologie of the fresh-water sponges. Tijdschr. d. nederl. dierk. vereeniging 2, Bd. 17, S. 1. 1919.
[2]) Bidder, G. P.: Zitiert auf S. 26. [3]) Carpenter, F. W.: Zitiert auf S. 26.



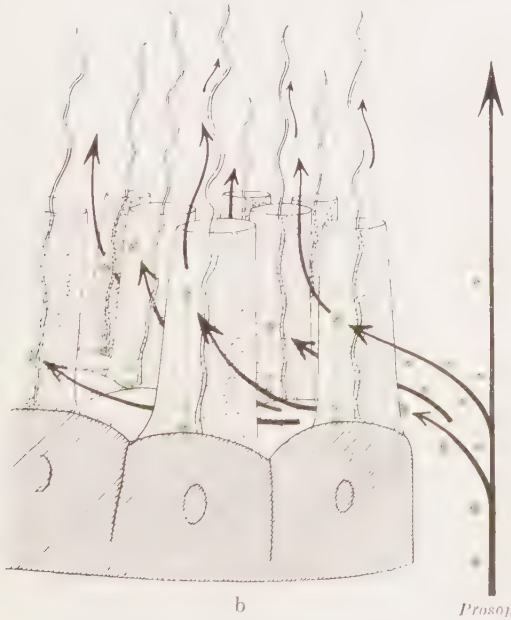


Abb. 20a und b. *Schemata zur Verdeutlichung des Wasserstromes in den Geißelkammern des Süßwasserschwammes Spongilla.* — Abb. 20a: Durchschnitt durch eine Geißelkammer, die eine kugelige Gestalt hat, mit zwei Öffnungen: die Prosopyle zum Einstrom des Wassers, die Apopyle zum Ausstrom. Der Weg des Wasserstromes ist mit schwarzen Linien angegeben, der Weg der Nahrungspartikel mit grün. — Abb. 20b: Stück der Geißelkammerwand, stärker vergrößert und körperlich gezeichnet. Die Geißeln der Kragenzellen saugen das Wasser durch ihre stoßende Bewegung aus der Prosopyle zwischen die Kragen und drücken es konzentrisch zur Apopyle. Während das Wasser dabei an die Kragen anstößt, bleiben die Partikel an der Außenwand der Kragen haften. Hier werden sie durch Protoplasmaströmung der äußeren Kragenwand (grüner Pfeil) zur Kragenbasis transportiert und darauf in das Plasma der Kragenzellen aufgenommen (vgl. Abb. 51). — Abb. 20a mit Benutzung von v. Trigt, 1919, Fig. 59 u. 63. (Entwurf von G. C. Hirsch.)

durch Wimpern direkt die Nahrung in den Mund. Bei der Siphonophore Apolemia uvaria (Abb. 21) schlagen Wimpern in eine trichterförmige Öffnung das Zellsyncytiums, wo am Ende eines intraplasmatischen Kanals die Partikel (Tusche) in das Plasma aufgenommen werden[1]).

Drittens kann die Wasserbewegung durch *Körperanhänge* geschehen. Als Beispiele seien genannt: die Cirren des Amphioxus vor dem Munde und die spiralförmig gedrehten Kopfanhänge der festsitzenden Röhrenwürmer, z. B. Spirographis. Sicher beobachtet ist aber das Fangen feiner Partikel durch eigentümliche Rumpfborsten beim röhrenbauenden Süßwasseranelid Ripistis[2]): hier sind an drei vorderen Segmenten (6—8) die Borsten sehr lang entwickelt; sie bilden quer zur Körperachse stehende Fächer, die ständig auf und nieder schwingen. Die dabei festklebenden Partikel werden regelmäßig vom Munde abgefegt, wobei sich der Kopf in einem besonders entwickelten Halsteile nach hinten neigt. Beim Abstreifen helfen ventrale Borstenbündel des 2. Segmentes, die wie ein Kamm den Mund umstehen.

Abb. 21. Zwei Zellen aus dem Entoderm eines *Tasters der Siphonophore Apolemia uvaria*, nach Fütterung mit Tusche. Besondere „Wimperflammen" schlagen bei der linken Zelle die Tusche in einen „Trichter", welcher die Partikel zum Zellinneren leitet. (Nach V. Willem, 1894.)

Vor allem aber ist die Partikelaufnahme durch die Körperanhänge bei den niederen Krebsen uns durch die aufschlußreichen Untersuchungen von O. Storch in den letzten Jahren erst verständlich geworden. Offenbar bei sehr vielen niederen Krebsen wird ein Wasserstrom zustande gebracht, der vom Vorderende her das Tier bauchwärts trifft und am Bauche nach hinten geleitet wird (Abb. 23a). Diese Wasserbewegung dient in allen Fällen gleichzeitig zur Atmung, in einigen Fällen auch zur Fortbewegung (Schizipoden, Ostracoden, teilweise Copepoden). Aber recht verschiedene Arten der Extremitäten werden hier zur Wasserbewegung, zum Filtrieren und zum Vorbringen der Nahrung benutzt. Es ist wahrscheinlich, daß die Trilobiten alle Kopf- und Rumpfgliedmaßen dazu verwendeten[3]) (holethidischer Typus). Die Euphyllopoden dagegen [Daphnia[4])] und die Schizopoden [Praunus[5]), Euphausia[4])] benutzen nur die Thoracalfüße (metethidischer Typus); die Ostracoden gebrauchen die Mandibeln[6]), die Culicidenlarven die Oberlippe

[1]) Willem, V.: Bull. de l'acad. belgique (3) Bd. 27, S. 354. 1894.

[2]) Cori, C. J.: Nahrungsaufnahme bei Nais, Stylaria und Ripistis. Lotos, Prag Bd. 71, S. 67. 1923.

[3]) Storch, O.: Bau und Funktion der Trilobitengliedmaßen. Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd. 125, S. 299. 1925.

[4]) Storch, O.: Morphologie und Physiologie des Fangapparates der Daphniden. Ergebn. u. Fortschr. d. Zool. Bd 6. 1924; vgl. dazu E. Naumann: Zitiert auf S. 25, und O. Storch: Internat. Rev. d. ges. Hydrogr. 1925, und O. Storch: Cladoceren. Biologie der Tiere Deutschlands. Berlin 1925. — Franke: Der Fangapparat von Chydorus. Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd. 125. 1925.

[5]) Defdolla, Ph.: Zitiert auf S. 26.

[6]) Storch, O.: Fangapparat eines Ostracoden. Verhandl. d. dtsch. zool. Ges. 1926.

mit zwei großen Borstenbüscheln[1]); und schließlich Diaptomus (Copepode) ausschließlich die Mundgliedmaßen (proethidischer Typus). — Von diesen letzten Tieren ist physiologisch bisher nur Diaptomus durch O. Storch[2]) genauer analysiert; Abb. 22 möge dies erläutern: die Äste der Antenne II, der Mandibel und der Maxille I schlagen kräftig nach hinten in der Sagittalebene; dadurch wird das Tier gleitend vorwärts gebracht; gleichzeitig wird hierdurch ein Wasserstrom erzeugt (Abb. 22b: Strom 1), der vorn in einiger Entfernung vom Körper beginnt und nach hinten bauchwärts verläuft; zwischen Maxille I und Maxille II trifft dieser Strom die Bauchwand. Hier wird das Wasser durch die Außenäste der Maxille I besonders dem Bauche und dem Hinterende zugeführt (Strom *2* in Abb. 22b). Nach Art der Wasserstrahlpumpe saugt dieser Strom *2* das Wasser zwischen Maxille I und II an (Pfeil *3*). Dadurch entsteht ein Unterdruck im „Filterraume" (Pfeil *4*), der zwischen den Siebborsten der Maxille II und den Maxillipeden gelegen ist; deshalb tritt das Wasser durch die Filterborsten in Richtung des Pfeiles *3* hindurch; gleichzeitig strömt Wasser von hinten (Pfeil *4*) und von den Seiten über die Maxillipeden hinweg in den Filterraum hinein. Die Wasserbewegung kommt also zustande durch caudaden Schlag von drei Kopfextremitäten; filtriert wird nur durch Borsten des Maxille II. Die Nahrungsteile werden gesammelt durch den spitzen Bau des Filterraumes, durch die Ober- und Unterlippe (welche letztere die Nahrungsteile hindurchtreten läßt) und schließlich durch die Innenäste der Maxille I, welche besonders die Partikel zum Munde geleiten.

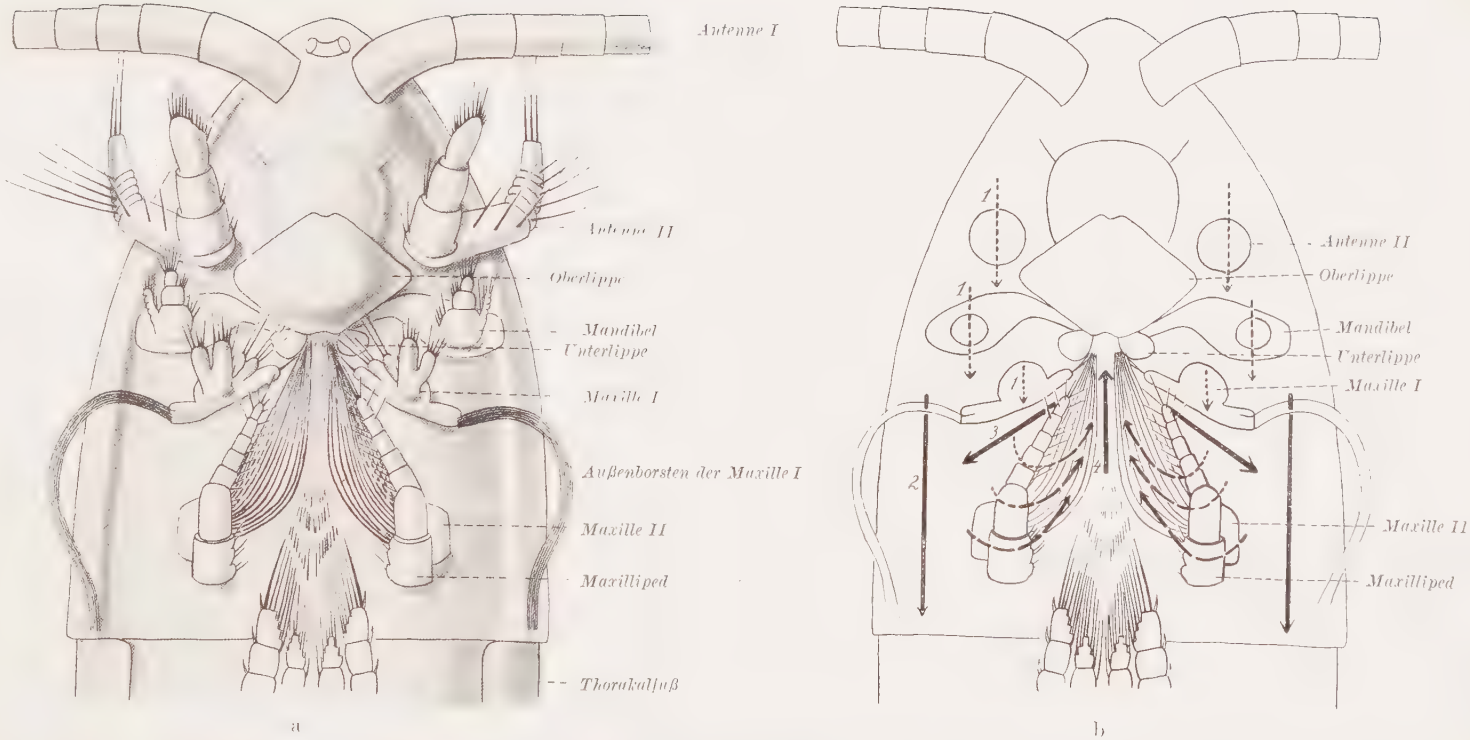
Schließlich bedienen sich viele Tiere zur Wasserbewegung einer *Pumpe*, die abwechselnd Saug- und Druckpumpe ist: so der bekannte Atmungsstrom der Teleostier von vorn nach hinten, bei welchem Nahrungsstücke wohl teilweise am Kiemenapparat hängenbleiben können. Die Bartenwalfische bewegen die Kleinnahrung durch den Einstrom des Wassers in den Mund; sie filtrieren das Wasser, indem sie es mit erhöhtem Druck durch die Barten pressen, die dadurch alles Kleingetier zurückhalten. Dabei kann der Mund fast die Hälfte des Körpers einnehmen: auch hier — wie bei den Kiemen — starke Oberflächenvergrößerung. — Am besten ist uns aber die Mechanik des Ansaugens und Filtrierens bei Daphnia (Cladoceren) durch O. Storch bekannt[3,4]). Der Wasserstrom (Abb. 23 und 24: schwarze Linie) kommt halb von vorn, halb von ventral, wird dem Bauche zugeleitet, hier durch Filterborsten des 3. und 4. Thoracopods filtriert und durch besondere Abzugskanäle nach hinten abgeführt; er beschreibt damit einen flachen Bogen. Der Strom wird verursacht durch abwechselndes Ansaugen und Auspressen einer Pumpe; deren Wand (Abb. 24) wird gebildet aus folgenden Stücken: dorsal aus dem Rumpfe, lateral von der Schale und den Beinen, ventral aus bestimmten Teilen des 3. und 4. Thoracopods. Dieser Pumpenraum wird dadurch vergrößert, daß Teile des 3. und 4. Thoracopods sich spreizen, trotzdem aber mit ihren Exiten abdichtend (Abb. 24a) der Schale eng anliegen. Dadurch strömt das Wasser durch den Spalt der Schale (schwarzer und grüner Pfeil) mit großer Geschwindigkeit ein. Dadurch entsteht ein Unterdruck in den seitlich der Filterborsten gelegenen Abzugsräumen: es strömt also Wasser durch die Filter hindurch: Saugfiltration. Es werden 4—5 solcher Saugbewegungen in der Sekunde ausgeführt. Ventrale Schließung des Pumpenraumes (Abb. 24b) und darauf Ver-

[1]) Naumann, E.: Zitiert auf S. 25.

[2]) Storch, O. u. O. Pfisterer: Fangapparat von Diaptomus. Zeitschr. f. vergleich. Physiol. Bd. 3, S. 330. 1925.

[3]) Storch, O.: Zitiert auf S. 30.

[4]) Cannon, G. H.: Labral glands of Simocephalus and mode of feeding. Quart. journ. of microscop. science Bd. 66, S. 213. 1922. Vgl. auch Naumann, E.: Zitiert auf S. 25 u. Lundblad, O.: Nahrungsaufnahme der Phyllopoden. Arkiv f. zool. Bd. 13. 1921.



a b

Abb. 22a und b. *Filterapparat am Vorderkörper von Diaptomus gracilis* (Copepod), gesehen von ventral. — Von der Antenne *I* (welche nur als Bewegungssteuer dient) sind nur die basalen Glieder eingezeichnet. Die starken Äste der Antenne *II*, Mandibel und die Mitteläste der Maxille *I* schlagen nach hinten; dadurch entsteht Strom *1* (Abb. 22b). Die Außenborsten der Maxille *I* (gebogen) schlagen nach der Mitte und nach hinten zu: Strom *2*. Dadurch entsteht ein Saugstrom (Pfeil *3*), ein Unterdruck im Filterraum (bei *4*) und ein Zustrom von Wasser in den Filterraum (Speisestrom [*4*]). Die in einiger Entfernung vom Körper verlaufenden Ströme sind punktiert, die hart an der Bauchwand verlaufenden sind dick gezeichnet. (Aus O. Storch: Zeitschr. f. vergl. Physiol. Bd. 3. 1925.)

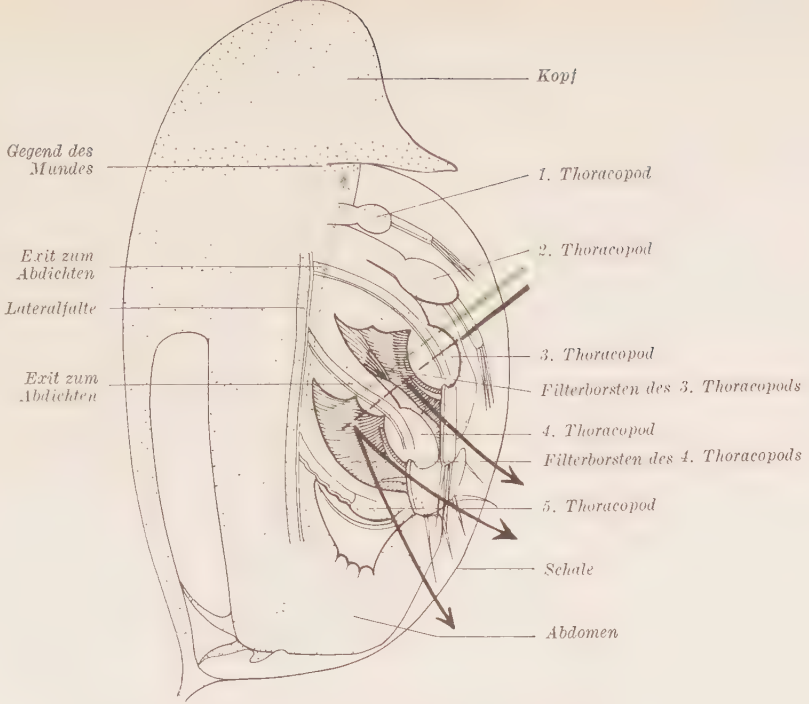


Abb. 23a. Ansaugen des Wassers (schwarz) mit den Partikeln (grün), von außen gesehen.

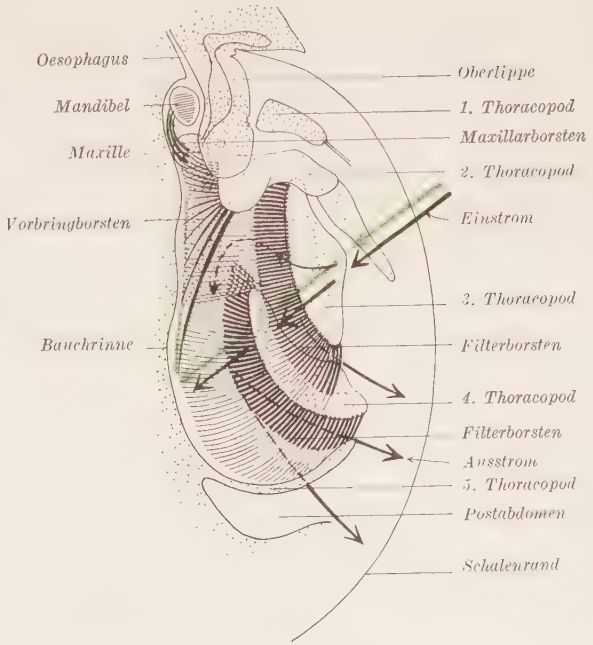


Abb. 23b.
Medianschnitt durch Abb. 23a.

Abb. 23a und b. *Seitenansicht von Daphnia magna beim extremen Spreizen der Thoracopodien*: Ansaugen des Wassers (schwarze Linien). Soweit der Wasserstrom durch die rechte Schale hindurch sichtbar ist, wurde die schwarze Linie ausgezogen; verschwindet der Wasserstrom unter den Thoracopodien, so ist er gestrichelt gezeichnet. — Abb. 23a: Der Wasserstrom gelangt (in dieser Ansicht) unter die rechten 3. und 4. Thoracopodien und wird dann durch die Filterborsten hindurch dem Beschauer zu (laterad) gepreßt; er entweicht durch bestimmte Abzugskanäle. — Abb. 23b: Medianschnitt; die rechte Körperhälfte ist abgetragen. Das hereinströmende Wasser befindet sich in dieser Ansicht auf dem linken 3. und 4. Thoracopod und wird durch die Filterborsten hindurch vom Beschauer fort (laterad) gepreßt (Strichellinie). In beiden Abbildungen bleibt die abfiltrierte Nahrung (grün) auf den Filterborsten liegen, wird zur Bauchrinne gebracht und durch eine komplizierte Vorbringevorrichtung nach vorn zum Munde transportiert. – Entworfen von G. C. Hirsch im Anschluß an O. Storch (1924), mit freundlicher Durchsicht des Forschers.

engerung des Raumes (Abb. 24c—d) drückt das Wasser durch die Filterborsten und bringt die Partikel zur Bauchrinne: Druckfiltration. Von hier werden die Nahrungsteile durch komplizierte Borsten des 2. Thoracopods (Abb. 23b) nach vorn zum Munde gebracht. Ein Kauen der Nahrung findet nicht statt. Bis zur Größe von 0,1 μ wird alles abfiltriert (Zentrifugenplankton).

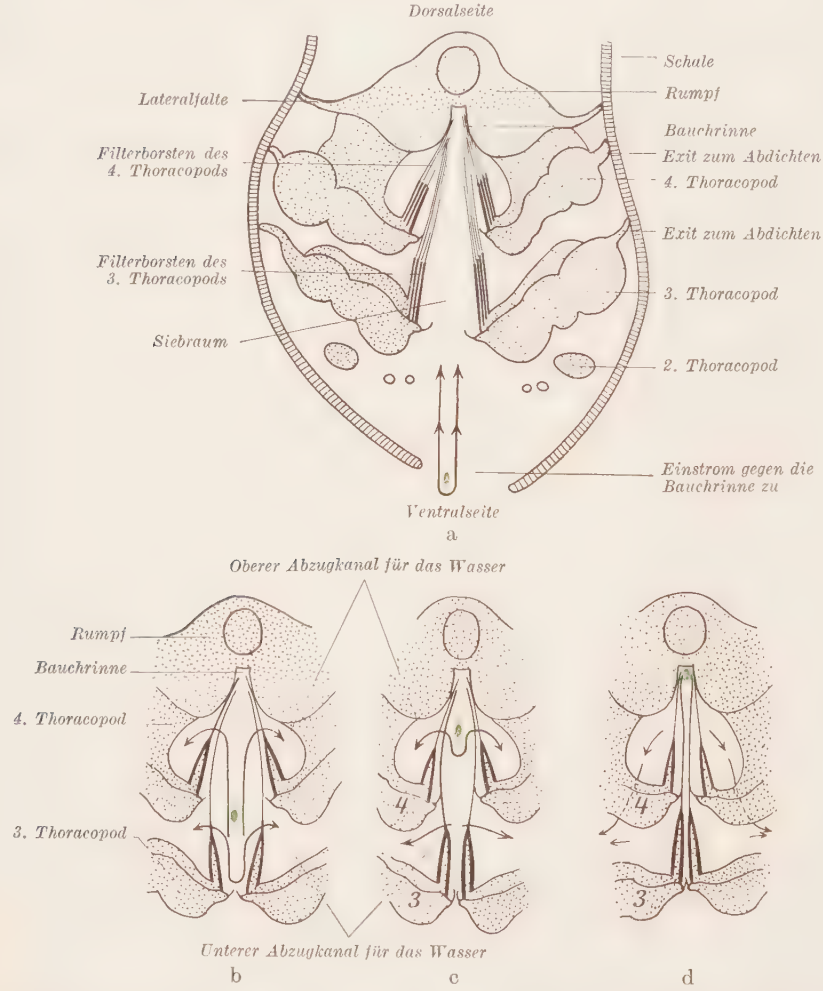


Abb. 24a—d. *Querschnitte durch Daphnia magna*, auf der Höhe der Thoracopodien 3—4. — Abb. 24a: Spreizen der Thoracopodien und damit Ansaugen des Wassers (schwarze Pfeile) mit der Nahrung (grün). — Abb. 24b—d: Annäherung der Thoracopodien aneinander, ventrales Schließen des Siebraumes, Verengerung des Siebraumes und dadurch Auspressen des Wassers durch die Filterborsten laterad. Gleichzeitig Abfiltrieren der (grünen) Nahrung und Transport zur Bauchrinne. — Entworfen von G. C. Hirsch im Anschluß an O. Storch (1924), mit freundlicher Durchsicht des Forschers.

Überall spielt hier *Schleim* zum Verkleben eine Rolle[1]); am sonderbarsten aber haben die Appendicularien den „Schleim" benutzt (die auch die Wasserbewegung durch einen Körperanhang, und zwar den Schwanz, zuwege bringen):

[1]) Cannon, G. H.: Zitiert auf S. 31.

sie formen aus Hautdrüsensekret ein Filter, das 1½mal so groß ist wie ihr Körper; es besitzt eine Maschenweite von 9—65 μ und filtriert ca. 27 ccm Seewasser pro Stunde[1]). Mit ihm fangen sie Zentrifugenplankton.

2. Selten geschieht es, daß Tiere nur durch Schleimabsonderung und **Wiedereinschlürfen** Partikel gewinnen: so die festsitzende Wurmschnecke Vermetus, die eine große Fußdrüse zu diesem Zwecke benutzt[2]).

3. Sehr verbreitet dagegen ist der Fang durch *fadenförmige oder büschelförmige* **Anhänge**, die oft wie Reisig durch das Wasser gezogen werden; dadurch werden die Partikel mittels Schleim festgehalten und dem Munde zugeführt. So nimmt der Mollusk Dentalium durch die klebrigen Capitacula Kleinnahrung des Bodens auf. Rhythmisch und unaufhörlich werden die Extremitäten der Brachiopoden und Cirripedien, die „Tentakeln" der festsitzenden Anneliden eingezogen und abgestreift; das gleiche ist beobachtet bei den Holothurien Cucumaria und Thyone[3]), wahrscheinlich auch bei Pelagothuria. Auch die Tentakel der obenangeführten Actinien können eingeschlagen werden.

Ein weiteres gemeinsames Kennzeichen aller dieser sehr verschiedenen Partikelfresser beruht darin, daß sie größtenteils *keine Nahrungswahl außerhalb des Körpers* kennen: wahllos wird alles eingestrudelt und eingefangen, was entsprechend klein ist. Es fehlen für diese Fragen zwar meist systematische Fütterungsversuche und stufenweise Darmuntersuchungen; in neuerer Zeit ist jedoch für die Culex- und Simuliumlarven[4]), für die Cladoceren und die meisten Copepoden[5]), für Praunus (Schizopod) sowie für einige Rädertiere [Conochilus, Triarthra[5])] nachgewiesen, daß sie ohne Rücksicht auf Verwertbarkeit die Nahrung abfiltrieren und verschlucken. — Andere nahe verwandte Formen dagegen, wie Cyclops und Heterocope unter den Copepoden[5]) und viele Rotatorien[5]), weisen bestimmte Nahrungskörper schon vor dem Munde ab. Das gleiche wurde in sehr ausgeprägtem Maße bei den Süßwasserfischen festgestellt, die teilweise geradezu Nahrungsspezialisten sind[6]).

Das häufig wahllose Aufnehmen bringt es mit sich, daß die Partikelfresser (soweit sie nicht Hautnahrungsaufnahme haben) *großer Nahrungsmengen* bedürfen, die verhältnismäßig schnell den Darm passieren: so wird von der filtrierenden Cladocera (z. B. Daphnia) je nach dem Genus in 15—60 Minuten der ganze Darminhalt erneuert[7]), von Culicidenlarven und Ostracoden binnen einer Stunde[8]). Gibt man jedoch experimentell den Cladoceren wenig Seston, so steigt die Erneuerungszeit des Darminhaltes bis zu 15 Stunden, d. h., die Nahrung wird viel besser ausgenutzt.

2. Typus: Die Sauger.

Eine Beschränkung auf hochwertige flüssige Nahrung bedeutet die Aufnahme von Blut bei den stechenden Dipteren, Acarinen, Copepoden; bei den Hirudineen, Ancylostoma, Ichthyotomus und einigen Mallophagen[9]); oder von Pflanzensäften bei den Blattläusen, Schmetterlingen, Macrobioten usw.; oder von Darminhalt bei den parasitischen Nematoden, Trematoden; von Detritus-

[1]) Lohmann, H.: Die von Sekretfäden gebildeten Fangapparate im Tierreich und ihre Erbauer. Mitt. a. d. Naturhist. Museum Hamburg Bd. 30. 1913.
[2]) Simroth, H.: Verh. d. V. internat. Zoologenkongr. Berlin 1901.
[3]) v. d. Heyde, H. C.: Zitiert auf S. 26.
[4]) Naumann, E. 1924: Zitiert auf S. 26. [5]) Naumann, E. 1923: Zitiert auf S. 26.
[6]) Schiemenz, P.: Nahrung der Süßwasserfische. Naturwissenschaften Bd. 12, S. 522. 1924.
[7]) Naumann, E.: Zitiert auf S. 26. [8]) Naumann, E. 1924: Zitiert auf S. 26.
[9]) Kollan, A.: Blutaufnahme der Mallophagen. Zool. Anz. Bd. 56, S. 231. 1923.

schlamm z. B. bei den Nematoden oder von Schleimgalle bei Distomum hepaticum[1]).

In den letzten Fällen ist natürlich ein *Öffnen von Wänden* für die Nahrungsaufnahme nicht nötig. Bei den ersten Beispielen dagegen wird die Körperwand (Haut oder Darm) des Wirtes eröffnet. Geschieht dies durch die Extremitäten, so ist die Form fast durchweg die eines Troicarts: einer Stechkanüle mit Führung. Es ist erstaunlich, aus welchen verschiedenen morphologischen Teilen solche Stechapparate aufgebaut werden und wie ähnlich sie einander doch im physiologischen Bauplan sind (Insekten, parasitische Crustaceen, parasitische Acarinen). In anderen Fällen dienen zum Öffnen Zähne der Mundhöhle mit besonderer Konstruktion (Hirudo, Ancylostoma, Ichthyotomus).

Merkwürdige Einrichtungen treffen wir bei den Insekten; hiervon nur ein Beispiel: Die Schlupfwespe Hybrocytus[2]) sticht die Beuteraupe durch den caudalen Stechapparat des Eilegebohrers an; Hybrocytus wartet darauf eine halbe Stunde in dieser Stellung, bis das ausgetretene Beutesekret den Stachel umhüllt und gerinnt; wird dann der Stachel herausgezogen, so bleibt ein Kanal im geronnenen Sekret zurück, der nun von der Schlupfwespe als Saugrohr benutzt werden soll.

Der Pumpmechanismus liegt wohl in allen Fällen im Pharynx, allerdings von recht verschiedener Konstruktion.

Bei vielen Blutsaugern wird das Gerinnen des Wirtsblutes durch ein *Anticoagulin* verhindert, gleichzeitig mit einer Reizung des capillarmotorischen Apparates (Hirudo, Ancylostoma, Ixodinen, Ichthyotomus, Ornithodorus). Das Resultat des Saugens ist dementsprechend: die Zecke Argas (Abb. 49a—b auf S. 64) nimmt in 20—60 Minuten die fünffache Menge ihres Körpergewichtes auf[3]), Hirudo bis zur siebenfachen Menge. Während aber Hirudo längere Zeit vom Erworbenen lebt und wahrscheinlich alles Bluteiweiß in arteigenes Eiweiß umschmilzt, soll Argas anders verfahren[3]): die Hauptleistungen des Körpers, wie Häutung, Kopulation, Eibildung, vollziehen sich sehr schnell nach der Blutaufnahme; wahrscheinlich in Beziehung zu diesem starken Stoffverbrauch soll das artfremde Bluteiweiß unverändert den Zeckenkörper durchsetzen; erst das Ei zeigt wieder das spezifische Zeckeneiweiß.

B. Die makrophagen Tiere (Zerkleinerer).

Unter makrophagen Tieren wollen wir solche verstehen, welche auch große Beutestücke in Partikel zerlegen können, die darauf ebenso weiter abgebaut werden wie bei den mikrophagen Tieren.

Wir wollen kurz überblicken, wieviel verschiedene typische Mechanismen im Tierreich ausgebildet sind, um diese großen Stücke in kleine zu spalten.

Echtes Kauen, wie es bei uns vorkommt, d. h. das mühselige Zerkleinern durch Mahlzähne, findet sich bei den niederen Tieren nur selten. Wir finden dagegen zahlreiche Arten der Zerkleinerung, welche nicht auf echtem Kauen beruhen. Da ist in erster Linie die vornehmlich chemische Zerkleinerung ungeteilt aufgenommener Nahrung im Darm zu nennen (Schlinger); weiterhin der chemische Abbau durch die Außenverdauung. Die mechanische Zerstückelung dagegen geschieht bei Wirbellosen fast durchweg anders als bei uns, wie ja auch die

[1]) Müller, W.: Nahrung von Fasciola hepatica und ihre Verdauung. Zool. Anz. Bd. 57, S. 273. 1923.

[2]) Lichtenstein, J.: Biologie d'un Chalcidiens. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 173. 1921.

[3]) Zuelzer, M.: Biologie von Argas persicus. Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte Bd. 52, S. 163. 1920 u. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 30, S. 185. 1920.

Zähne der Nichtsäuger fast durchweg Fangapparate sind und keine Kauwerkzeuge. An Stelle echten Kauens tritt bei vielen Tieren das Raspeln. Andere verlegen das mechanische Zerkleinern ganz in das Innere: in den Mund, den Oesophagus oder den Magen.

Beginnen wir mit dem einfachsten: die Tiere nehmen große Beutestücke unzerteilt auf und verdauen sie innerhalb des Darmes ohne besondere harte Hilfsapparate; wir wollen diese Tiere zusammenfassen zum

3. Typus: Die Schlinger.

Die *Aufnahme der unzerteilten Nahrung* geschieht bei den Schlingern zunächst undifferenziert durch *Umgreifen mit dem Munde* und durch peristaltisches Hinabwürgen. So umfaßt z. B. die Ctenophore Beroë eine doppelt so

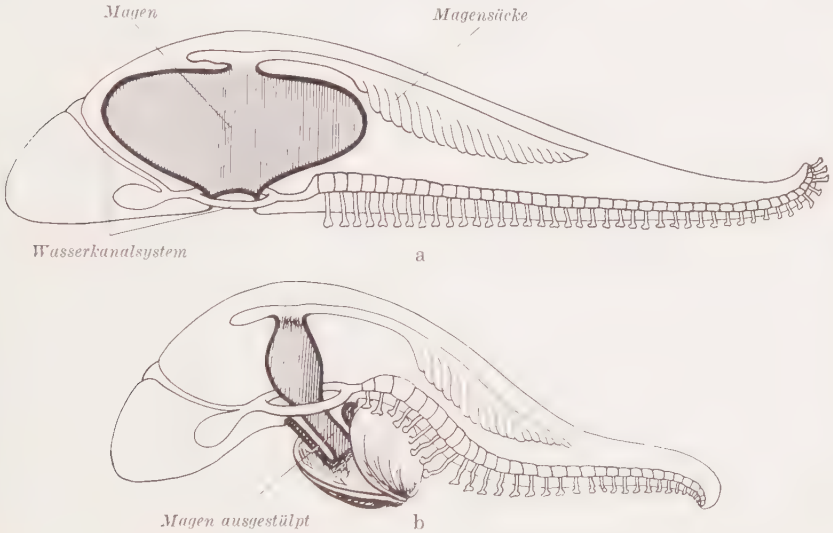


Abb. 25a und b. *Schemata eines Seesterns im Querschnitt*, links interradial, rechts radial getroffen. — Abb. 25a: Magen in Verdauungslage. — Abb. 25b: Magen ausgestülpt um das Innere einer Muschel, welche durch beiderseitigen Zug der Ambulakralfüße geöffnet ist, auszuschlingen. Kleinere Muscheln können auch als Ganzes in das Mageninnere hineingelangen.

große Eucharis mit breitem Maule und schlingt sie binnen einer Viertelstunde herab[1]). Ähnlich arbeiten die Asteriden (Abb. 25), welche den Vorderdarm (Magen) sackförmig ausstülpen und Muscheln, Schnecken usw. entweder ganz darin aufnehmen können oder nach dem Eröffnen ausdauen. Manche Raubanneliden, wie Nais und Stylaria, stülpen Pharynxboden und Pharynxdecke in zwei zylinderförmigen Wülsten aus; durch diese wird dann die Nahrung wie durch zwei Walzen mit verschiedener Drehungsrichtung hineingeschlungen[2]). Die Turbellarien dagegen [Pharynx simplex der Rhabdocoelen, tonnenförmiger Pharynx der Dalyelliden[3])] krempeln den Pharynx allseitig um; sie ergreifen

[1]) Chun: Ctenophoren des Golfs von Neapel. Fauna u. Flora d. Golfs v. Neapel Bd. 1, S. 240. 1880.

[2]) Cori, C. J.: Nahrungsaufnahme bei Nais, Stylaria und Ripistes. Lotos, Prag Bd. 71, S. 69. 1923.

[3]) Westblad, E.: Verdauung und Exkretion bei Turbellarien. Lunds univ. årsskr. N. F. Bd. 18, S. 55. 1923.

und verschlingen damit sehr ansehnliche Beutestücke: so wird von Stenostomum berichtet, daß es Nahrungsstücke von weit über eigener Größe verschlingt; von dem 4 mm langen Macrostomum, daß 13 Daphniden unzerteilt im Magen lagen[1]).

Eine differenziertere Gruppe stellen dann jene Formen dar, bei denen besondere *Tentakel* ausgebildet sind, die zum Nahrungsschlingen gebraucht werden. Als Übergangsformen kann man einmal die irregulären Echiniden rechnen, die mittels eigener Körperbewegung, durch ihre Lippe und auch durch Mundtentakeln Sand in großen Mengen aufnehmen; und zweitens Hydra und viele Hydroiden (Abb. 26), die in der Regel mit Tentakeln nur packen, mit dem Mund-

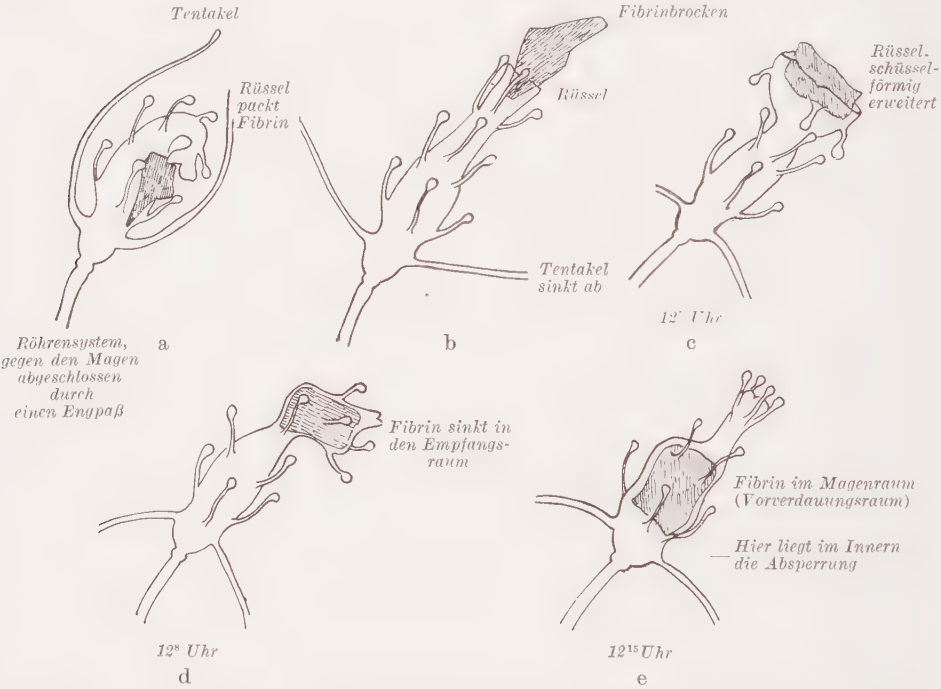


Abb. 26a—e. Die *Hydroide Pennaria* verschlingt einen Fibrinbrocken. (Aus R. Beutler, 1926.)

feld aber (Proboscis der Campanulariden, Rüssel bei Pennaria) und selbst mit dem oberen Körperteil die Nahrung umschließen, um die große Beute aufnehmen zu können[2]).

Actinien[3]) (Abb. 27) und Medusen packen ebenfalls mit den Tentakeln die lebende, oft recht große Beute und drücken sie, aber mittels der Tentakeln, durch die Mundöffnung hindurch in den Gastralraum (oder bei der Rosenkoralle Isophyllia in den Vorraum). Die Schnecke Tethys leporina verschlingt ohne Radula z. B. unzerkleinerte Jungfische: ein riesiger Kopflappen nimmt dabei wie ein

[1]) Westblad, E.: Zitiert auf S. 37.

[2]) Goetzsch, W.: Ungewöhnliche Art der Nahrungsaufnahme bei Hydra. Biol. Zentralbl. Bd. 41. 1921. — Beutler, R.: Beobachtungen an gefütterten Hydroidpolypen. Zeitschr. f. vergl. Physiol. Bd. 3, S. 745. 1926.

[3]) Die Giftwirkung vgl. bei Cantacuzène: Action toxique des poisons d'Adamsia. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 92, S. 1131. 1925. — Auch der erst kürzlich genauer beschriebene Süßwassercölenterat Polypodium hat diese Art der Nahrungsaufnahme (A. N. Lipin: Zool. Jahrb., Abt. Anat. Bd. 47, S. 541. 1926).

a

b

c

d

e

f

Abb. 27a—f. *Cribrina gemmacea* (Edelsteinrose); verschiedene Zeiten nach dem Anpacken eines Fisches mit den Tentakeln. Die Tentakel stülpen die Beute in die Mundöffnung hinein. Die Aufnahmen sind in Abständen von 5 -10 Minuten gemacht. (Nach C. O. Bartels, aus Brehms Tierleben.)

Schöpflöffel alles auf, was eine bestimmte Konsistenz hat; eine Nahrungswahl findet erst vor dem Munde statt[1]). Ctenophoren greifen mittels zweier langer Fangtentakel. Sagitten (Abb. 28) haben besondere Fangarme eigenartiger Konstruktion ausgebildet[2]) und verschlingen Tintinnen, ja sogar Jungfische. Corethralarven (Abb. 33c) benutzen vogelschnabelartige Mundwerkzeuge und Antennen zum Packen und Verschlingen unzerteilter Beute. Und schließlich schaufeln Stichopus[3]), Holothuria (Abb. 29) und Sipunculus den Sand mit Nahrungsstücken in großen Mengen durch einen Kranz handförmiger Schippen in den Darm.

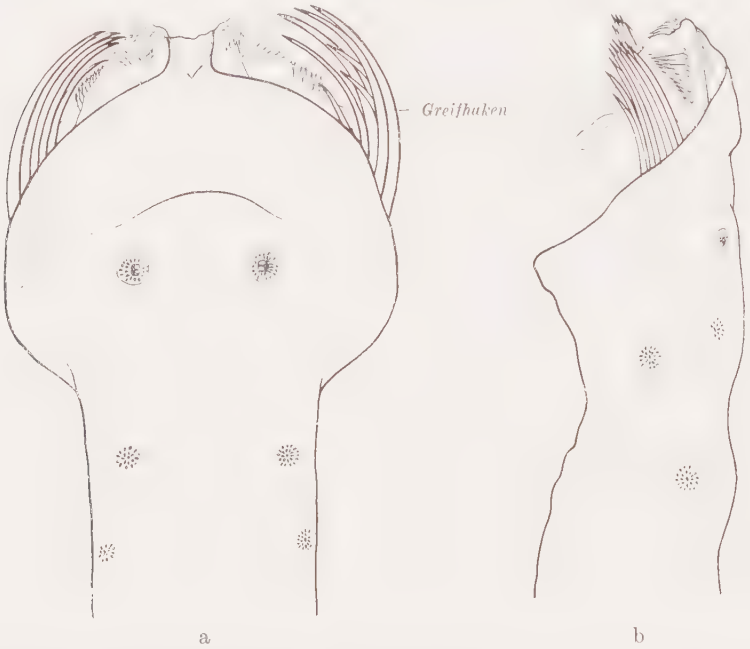


Abb. 28a und b. *Kopf und Hals von Sagitta setosa*, im Umriß; zur Demonstration der Greifhaken, mit deren Hilfe die Beute eingeschlungen wird. Die Greifhaken sind etwa in Mittelstellung. — Abb. 28a von dorsal, Abb. 28b von der linken Seite gesehen, Vergrößerung 87fach. — Im Anschluß an W. Kuhl (Abh. d. Senckenberg. Ges. Bd. 38. 1923).

Ein solcher Tentakelkranz ist bei den festsitzenden Weibchen des Rädertieres Stephanoceros in zwei Richtungen spezialisiert: die fünf langen, mit bedeutenden Cilien bedeckten Arme werden zusammengebogen, so daß ein Reusenfangapparat entsteht; zweitens sind die langen Cilien imstande, Beutetiere in die Reuse hineinzuschleudern und darin festzuhalten, bis die Beute verschlungen wird[4]).

Eine weitere Differenzierung zeigen Tiere, deren *ausstülpbarer Pharynx mit Fangzähnen* besetzt ist. Hier wären die Raubanneliden zu nennen, z. B. Nereis[5])

[1]) Krumbach, Th.: Thetys leporina. Zool. Anz. Bd. 48, S. 271. 1917.
[2]) Krumbach, Th.: Zool. Jahrb., Abst. System. Bd. 18, S. 590. 1903.
[3]) Crozier, W. J.: The amount of bottom material ingested by Stichopus. Journ. of exp. zool. Bd. 26, S. 379. 1918.
[4]) Ubisch, L. v.: Reuse des Weibchens von Stephanoceros. Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd. 127, S. 590. 1926.
[5]) Neuerdings wurde für Nereis Algennahrung angegeben (Gross, A. O.: The feeding habits an chemical sense of Nereis. Journ. of exp. zool. Bd. 32, S. 427. 1921), doch widerspricht dem mit Recht Manton Copeland und H. L. Wieman (Biol. bull. Woods Hole Bd. 47, S. 231. 1924): Nereis ist reiner Fleischfresser.

und vor allem die bewaffneten Schlinger unter den Gastropoden[1]). Hier sind wieder zwei Untertypen zu unterscheiden: Detritus- und Schlammfresser, welche die unzerteilte Nahrung durch eine Schaufel- und Siebradula einschippen (Ancylus, Acrolaxus, Physa); die Schlammasse passiert den Darm mit großer Geschwindigkeit, binnen 24 Stunden wird eine Kotsäule abgeschieden, die 10mal so lang als der Darm ist[2]) (vgl. Kratzer S. 51). Den zweiten Untertypus dagegen bilden diejenigen Gastropoden, die hochwertige Nahrung unzerteilt einschlingen, z. B. Pleurobranchaea (Abb. 32) und Pterotrachea (Abb. 61)[1]); Pleurobranchaea verschlingt bis zur Hälfte des eigenen Gewichtes in 10—20 Minuten.

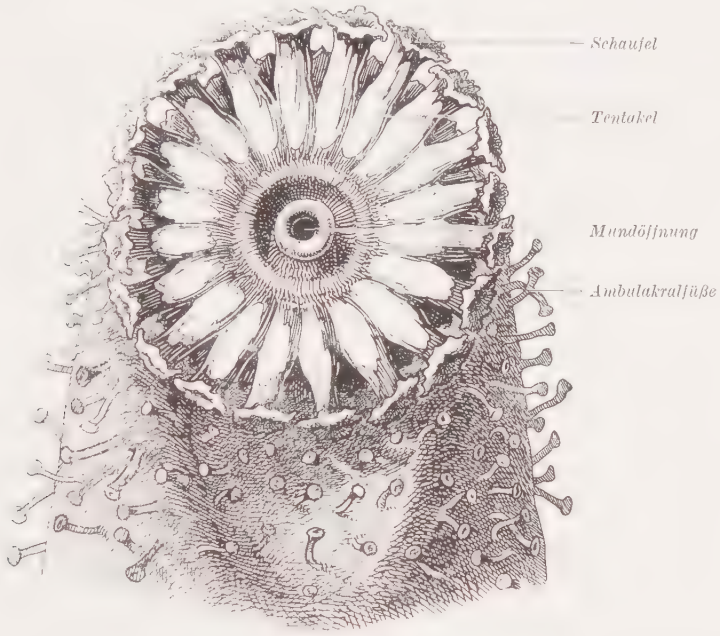


Abb. 29. *Holothuria tubulosa, Kopfende.* Der Mund ist umstellt von zahlreichen kurzen Tentakeln, von denen jeder am Ende mit einer kräftigen Schaufel zum Einschaufeln der Sandnahrung versehen ist.

Unter den Vertebraten gehören die meisten Gattungen den Schlingern an[3]). Hier sind der *verschiebbare Unterkiefer* und der Gaumen besetzt mit Zähnen: eine besonders günstige Fang- und Schlingeinrichtung. Raubfische, wie z. B. Esox, Acanthias und viele Tiefseefische, würgen große Beute unzerteilt herab. Fast alle Amphibien und Reptilien tuen das gleiche: mögen sie kleine Objekte erhaschen mit der Fangzunge, wie Rana, Chamaeleon usw., mögen sie große Beute mit den Fangzähnen packen wie Schlangen, Salamander, Varanus: in allen Fällen würgen sie durch Kieferbewegung und Schluckmuskulatur die Beute ungeteilt herab. So verschlingt der japanische Riesensalamander Megalobatrachus in

[1]) Hirsch, G. C.: Ernährungsbiologie fleischfressender Gastropoden. I. Makroskopischer, Bau, Nahrung, Nahrungsaufnahme, Verdauung, Sekretion. Zool. Jahrb., Abt. f. Physiol. Bd. 35, S. 376. 1915.

[2]) Heidermanns, C.: Über den Muskelmagen der Süßwasserlungenschnecken. Zool. Jahrb., Abt. f. Physiol. Bd. 41, S. 335. 1924.

[3]) Vgl. dazu die interessante Übersicht von O. Jaekel: Morphogenie der Gebisse und Zähne. Vierteljahrsschr. f. Zahnheilk. Bd. 1, H. 4, S. 338. 1926.

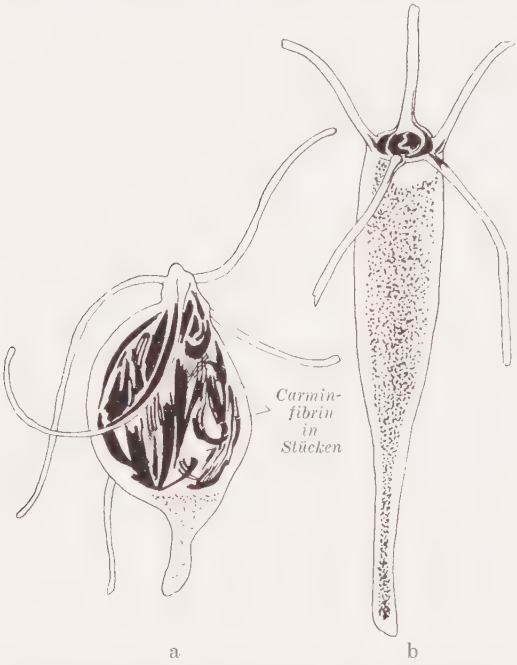


Abb. 30. *Hydra*, a: sofort nach Aufnahme mehrerer Carminfibrinbrocken in den Magen; b: 6 Stunden nach Nahrungsaufnahme. (Nach R. Beutler, 1924.)

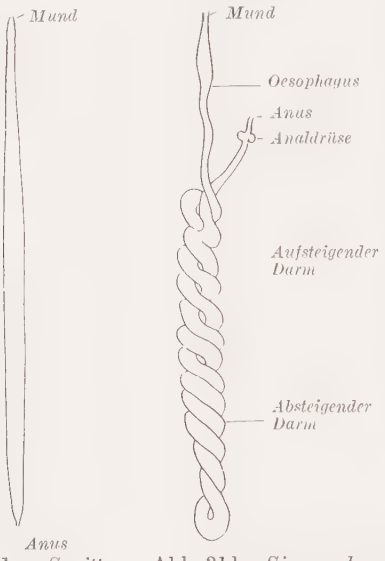


Abb. 31 a: *Sagitta.* Abb. 31 b: *Sipunculus.*

Abb. 31 a und b. Schemata der Darmformen von zwei Schlingern mit langem erweiterungsfähigem, geradem Darmrohr. Eine Trennung des Darmes in Vorverdauungsraum (Abb. 32 und 33) und Verdauungsraum findet hier wahrscheinlich nicht statt. (Entworfen von G. C. Hirsch.)

einer Viertelstunde einen Frosch. An Stelle der Fangzähne treten bei Vögeln und vielen Schildkröten Hornleisten, die meist nicht dem Zerkleinern, sondern dem Packen dienen. Bei den Vögeln und Säugern sind zwar die meisten Tiere zu einer mechanischen Zerkleinerung der Nahrung übergegangen (s. unten). Doch gibt es darunter viele Ausnahmen: unter den Vögeln verschlingen die Raubvögel die Beute bis zu Mausgröße ungeteilt und zerdauen sie ohne mechanische Beihilfe: ebenso die Fischfresser, z. B. Reiher und Pelikan.

Interessanterweise sind unter den Säugern jene Gruppen Schlinger, die zu reinen oder fast reinen Wassertieren geworden sind[1]). Robben vermögen die Beute nicht festzuhalten und nicht zu kauen, ein Abbeißen ist eine Ausnahme: also bleibt nichts übrig als Verschlingen; so sind sämtliche Zähne spitze, kegelförmige Fangzähne wie bei den Reptilien. Die Delphine unter den Cetaceen haben eine erhöhte Anzahl Fangzähne: Orca mit einer Körperlänge von $7^1/_2$ m verschlang unzerteilt hintereinander 13 Delphine und 15 Seehunde. Auch Manatus, der große Pflanzenmengen verschlingt, nicht kaut und nicht wiederkaut, kann hierher gerechnet werden. Einige Wale, wie der Narwal und Weißwal, sind zahnlos, ihre Nahrung sind Seetiere. Die größten Wale haben aber Barten geformt und sind Partikelfresser geworden (s. S. 26). Je kleiner die Beute, desto größer die Vertilger.

Die *Nahrungszerteilung innerhalb des Darmes* der Schlinger drückt sich typisch durch Bildung eines großen Hohlraumes aus, in welchem die Beute lang liegt, zerkleinert und zerdaut wird. Wir wollen diesen Raum den *Vorver-*

[1]) Doederlein, L.: Entwicklung der Nahrungsaufnahme bei den Wirbeltieren. Zoologica Bd. 27, S. 1. 1921.

dauungsraum nennen. Berücksichtigen wir hierbei den ererbten Grundplan der Gruppenform, so lassen sich etwa zwei Untertypen synthetisieren:

1. *Der ganze Darm bildet einen einzigen, blind endenden Vorverdauungsraum.* Alle Coelenteraten und die rhabdocoelen und acoelen Turbellarien sind so gebaut. Zwar sind auch die partikelfressenden Coelenteraten so geformt: das liegt am morphogenetischen Grundplan. Als Beispiel der Zerkleinerung diene Abb. 30 von Hydra: rohes und gekochtes Fibrin (Abb. 30a) zerfällt durch Protease in kleine, mikroskopisch noch gut erkennbare Partikel binnen 5—6 Stunden (Abb. 30b), Gelatine dagegen wird vollkommen verflüssigt binnen 10 Stunden[1]). Actinien verflüssigen Fibrin, das dreifach mit fleischsaftdurchtränktem Filtrierpapier um-

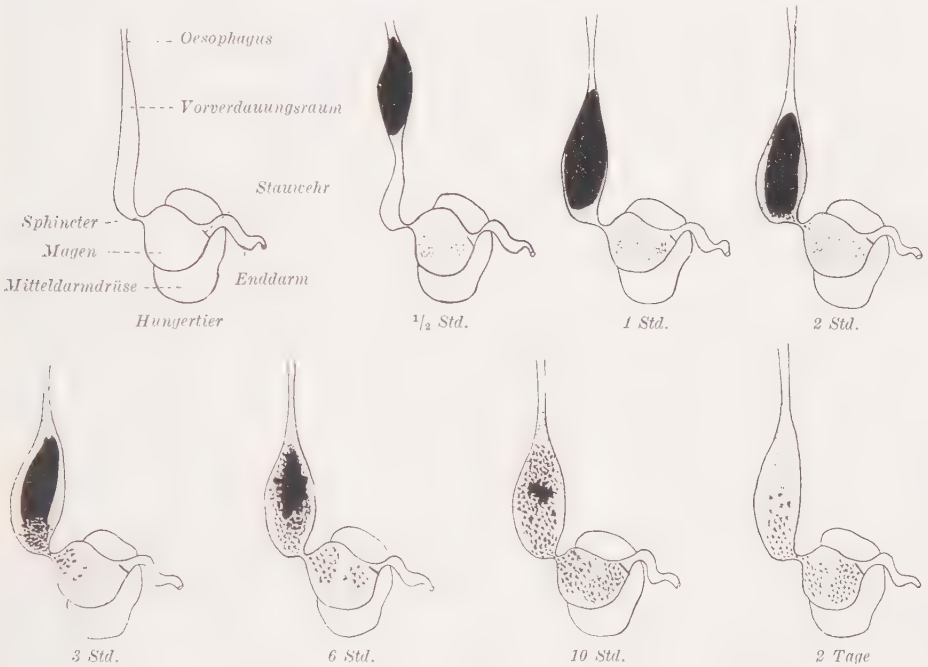


Abb. 32. *Schemata zur Verdeutlichung des Ablaufes der Nahrungszerkleinerung bei einem Schlinger mit Vorverdauungsraum* (Kropf). Dargestellt ist der Darm der Schnecke Pleurobranchaea Meckeli. Der von der Mitteldarmdrüse zum Vorverdauungsraume strömende Fermentsaft ist durch feine Punkte angedeutet. Die (hier schwarze) Nahrung ist in den beiden letzten Schemata der Deutlichkeit halber zu groß gezeichnet. Es ist deutlich, wie der unzerteilte Nahrungsbrocken im Vorverdauungsraume durch einen Sphincter festgehalten wird, bis er in Partikel zerkleinert zum Verdauungsraume (Magen und Mitteldarmdrüse) strömt. (Nach G. C. Hirsch, 1915.)

geben und versiegelt war[2]); der Korallenpolyp Astrangia verdaut verschlungene Copepoden binnen 3 Stunden, so daß nur die leeren Chitinschalen übrigbleiben[3]). Die weitere Verteilung der Nahrungsbrocken in Tentakel und Fuß geschieht durch Entodermwimpern und Körperbewegung. Eine ähnliche Wirkung entfaltet Stenostomum (rhabdocoele Turbellarie), wo binnen 22 Stunden einige Rotatorien restlos verdaut werden[4]).

[1]) Beutler, R.: Experimentelle Untersuchungen über die Verdauung bei Hydra. Zeitschr. f. vergl. Physiol. Bd. 1, S. 1. 1924.
[2]) Jordan, H. J.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 116, S. 617. 1907.
[3]) Boschma, H.: Biol. bull. Bd. 49, S. 427. 1925.
[4]) Westblad, E.: Zitiert auf S. 37.

Eine Art Übergang zum zweiten Untertypus bilden Chaetognaten (Abb. 31a) Sipunculus (Abb. 31b), und schlammfressende Schnecken (Ancylus usw.), die alle ebenfalls ein einziges, langes, erweiterungsfähiges Rohr als Verdauungshohlraum besitzen, das aber mit einem Anus endet. Dabei ist bei den Schlammschnecken eine besondere Druckeinrichtung im Magen durch Muskelwülste geschaffen.

2. Diese Organisation wird nun bei den Schlingern in den meisten Fällen dahin typisiert, daß *ein abgesonderter, sehr erweiterungsfähiger Vorverdauungsraum* entsteht, in welchem die Nahrung zerdaut wird; dieser Raum ist durch

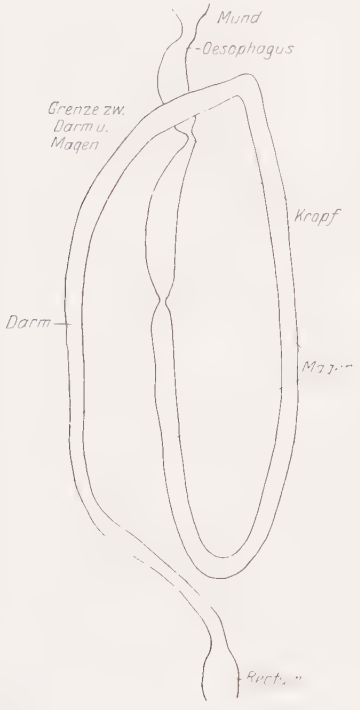


Abb. 33a. *Holothuria.*

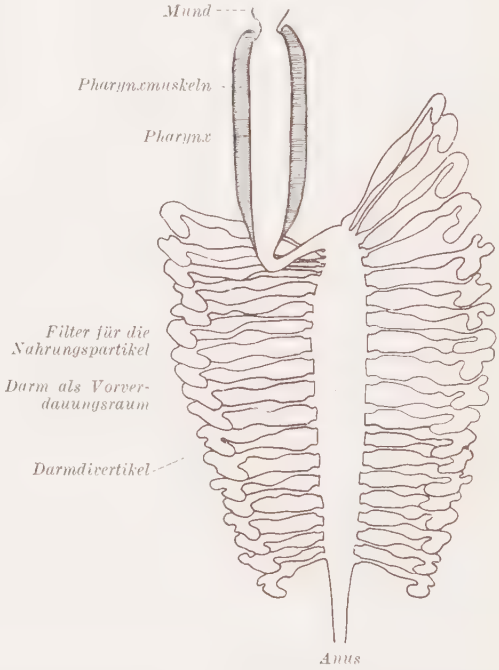


Abb. 33b. *Aphrodite* (Borstenwurm).

Abb. 33a—e. *Darmschemata von Schlingern mit Vorverdauungsraum, der aus nichtsezernierenden Wänden besteht* (dazu gehört auch Abb. 32); der vorverdauende Fermentsaft muß also in diesen Fällen von hinten her zum Vorverdauungsraume strömen und hier wirken (Abb. 32, feine Punkte). Der Vorverdauungsraum ist durch Filter oder Sphincter deutlich gegen den Verdauungsraum abgegrenzt. (Abb. 33a nach Oomen, 1926.) (Entworfen von G. C. Hirsch.)

einen Sphincter oder ein Filter zeitweilig abgeschlossen gegenüber den auf ihn folgenden Darmteilen (Magen, Mitteldarmcoeken, Darm), in welche die zerkleinerten Nahrungsbrocken nur langsam übertreten können und dann weiter verdaut werden (Analogie zum Pylorusreflex). Der Vorverdauungsraum ist anatomisch ein Kropf oder Magen. Die Abb. 32 u. 61 zweier Schneckendärme[1]) können das Prinzipielle dieser Vorverdauung allgemein illustrieren.

Dieser Vorverdauungsraum kann nun so eingerichtet sein, daß seine Wand selbst *nicht sezerniert*, sondern ihm die verdauenden Fermente von anderswo zuströmen; dies ist der Fall z. B. bei den Tieren, welche Abb. 32, 33, 61 wiedergeben. Bei dem Annelid Aphrodite (Abb. 33b) ist der ganze Darm Vorverdauungsraum;

[1]) Hirsch, G. C.: Zitiert auf S. 41.

sezerniert und resorbiert wird in den Darmvertikeln; dasselbe findet man bei Asteriden und den polycladen Turbellarien, soweit sie Schlinger sind. Bei den vier folgenden Formen dagegen wird gerade wie in Abb. 32 und 61 der Vorver-

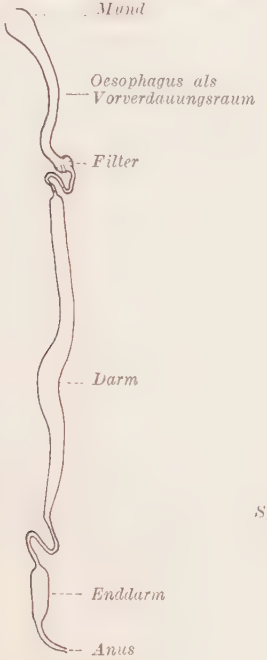


Abb. 33c. *Corethralarve.*

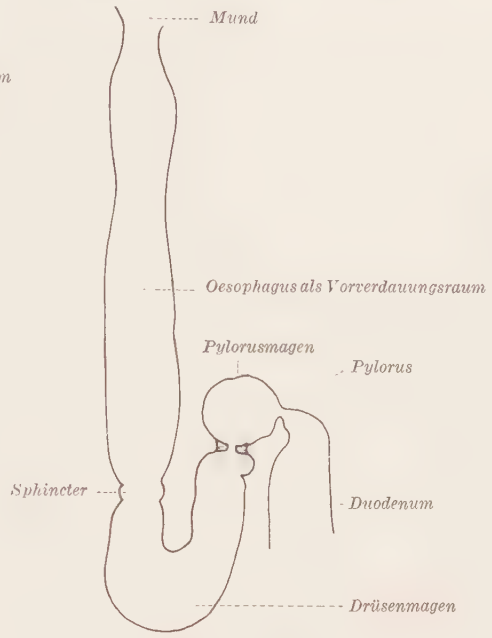


Abb. 33d. *Pelikan.*

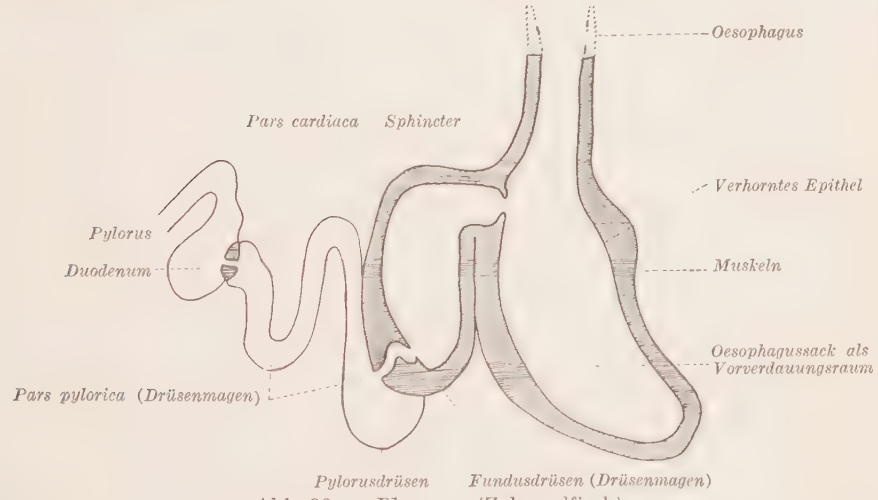


Abb. 33e. *Phocaena* (Zahnwalfisch).

dauungsraum nur aus dem Oesophagus gebildet. Bei einer verdauenden Holothuria [Abb. 33a[1])] (und sie fressen ja immer) sind Schlund und Kropf prall mit Nahrungssand gefüllt; ein Sphincter teilt diesen Vorverdauungsraum ab gegen

[1]) Oomen, H. A. P. C.: Verdauungsphysiologische Studien an Holothurien. Publ. della Staz. Zool. di Napoli Bd. 7. 1926. Gleichzeitig Inaug.-Dissert. naturwiss. Fak. Utrecht 1926.

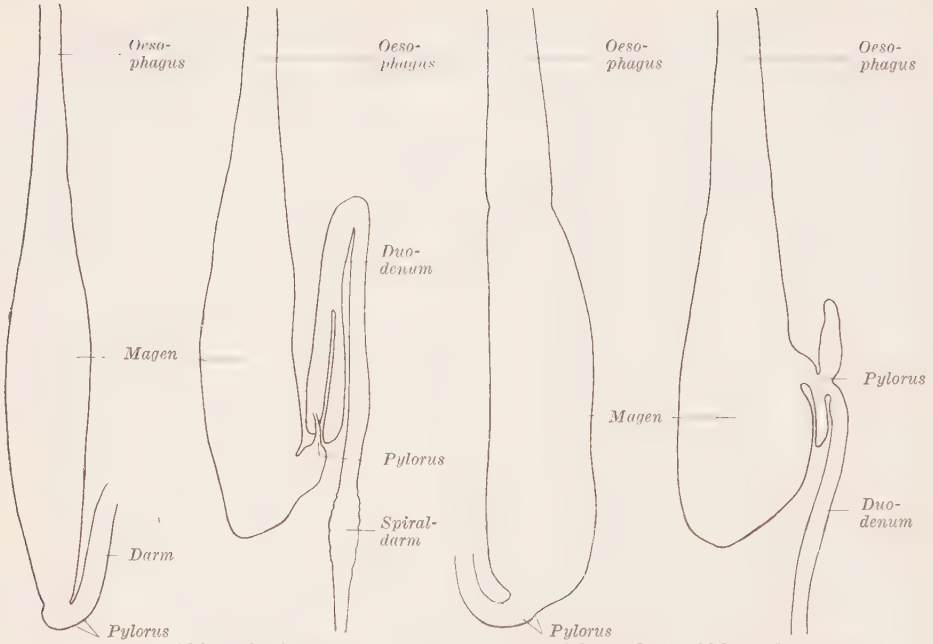


Abb. 34a. *Esox* (Hecht). Abb. 34b. *Laemargus* (Haifisch). Abb. 34c. *Megalobatrachus* (Riesensalamander). Abb. 34d. *Lophius* (Knochenfisch).

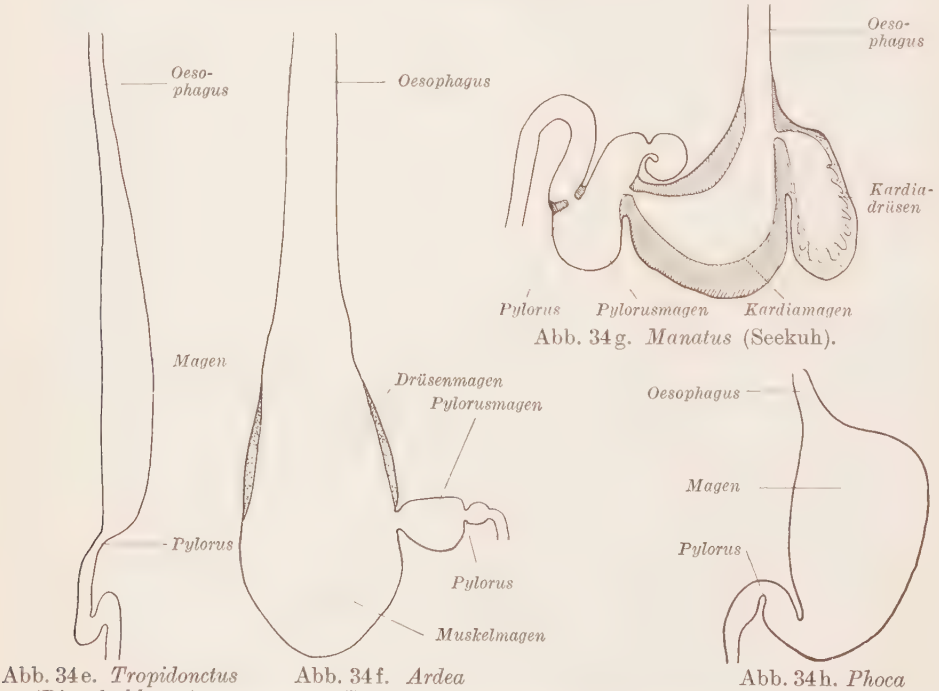


Abb. 34e. *Tropidonctus* (Ringelschlange). Abb. 34f. *Ardea* (Reiher). Abb. 34g. *Manatus* (Seekuh). Abb. 34h. *Phoca* (Seehund).

Abb. 34a–h. *Darmschemata von Schlingern mit Vorverdauungsraum, dessen Wände (wenigstens teilweise) Fermente sezernieren.* Auch hier ist der Vorverdauungsraum durch den Pylorus oder einen davorliegenden Sphincter abgeteilt gegen den darauf folgenden Verdauungsraum. (Entworfen von G. C. Hirsch.)

den Magen, der (besonders in seinem Anfangsteile) viel Verdauungsflüssigkeit und wenig Nahrung enthält. Im Magen wird sezerniert und resorbiert (vgl. Abschn. Resorption). — Die Corethralarve (Abb. 33c) teilt den Vorverdauungsraum ab gegen den sezernierenden und resorbierenden Darm durch ein Filter aus Haaren. — Beim Pelikan und bei Phocaena (Zahnwal) (Abb. 33d und 33e) findet sich zwischen dem nicht sezernierenden Vorverdauungsraum und dem Drüsenmagen ein Sphincter.

Eine zweite Gruppe bilden Tiere (Abb. 34), bei denen der Vorverdauungsraum selbst ganz oder teilweise *sezerniert*[1]). Es ist hier der nichtsezernierende Oesophagus mit dem sezernierenden Magen zu einem einzigen großen Vorverdauungsraume vereinigt. Dieser Raum ist nach hinten meist durch den Pylorus abgegrenzt, der die vorverdaute Nahrung nur in Partikeln durchläßt. Ardea und Manatus (Abb. 34f und g) haben dagegen im Magen selbst eine besondere Vorabteilung geschaffen und gegen den Pylorusteil abgesondert.

Wie die Abb. 34 zeigt, finden wir solches nur bei Wirbeltieren. Und doch gibt es eine sehr interessante Parallele bei „niedersten" Wirbellosen: bei den stockbildenden Hydrozoen. Hier hat eine Differenzierung stattgefunden in mindestens Freß- und Geschlechtspolypen, welche durch Röhren miteinander im Zusammenhang stehen. Der sezernierende Magen des Freßpolypen ist nun durch mannigfache Absperrvorrichtungen gegen das Röhrensystem des Stockes abgegrenzt[2]); somit kann die verschlungene Nahrung (Abb. 26e: Pennaria) nur stark zerdaut die Absperrung passieren. Die zerdaute Nahrung wird dann durch kräftige Pumpbewegungen des Magens in das Röhrensystem gepreßt — wie ja auch bei den anderen Vorverdauungsräumen —, bei einigen Formen im Wechselspiel mit anderen kontraktilen Stellen. Resorbierbare Nahrung wird so allen Entodermdifferenzierungen des Körpers zugeführt. Es ist hier also auch ein sezernierender Vorverdauungsraum, abgeschlossen gegen die folgenden Entodermteile, gebildet.

Große Reste der Nahrung müssen bei Bildung eines solchen Vorverdauungsraumes oft wieder erbrochen werden: das ist bekannt bei den Raubvögeln, den Asteriden, bei der Corethralarve und den Hydroiden; vermutlich werden aber viele der genannten Tiere es ebenso machen.

4. Typus: Die Kauer.

Die chemische und teilweise muskelmechanische Vorverdauung wird bei vielen Tieren unterstützt durch besondere innere Reibevorrichtungen, mit denen sie die als Ganzes aufgenommene Nahrung zerteilen. Wir wollen diese Gruppe die Kauer nennen. Sie schließen sich eng an die Schlinger an; jedoch wird im Vorverdauungsraum die unzerteilte Nahrung durch mechanische Beihilfe zerteilt[3]). Dieser Vorverdauungsraum kann gebildet werden durch den Mund oder den Oesophagus oder den Magen.

Viele Säugetiere sind *Mundkauer*; halten wir daran fest, daß der Mund der craniale Teil des Oesophagus ist, so ist ein Vergleichsobjekt bei den Wirbellosen dazu nicht zu finden; Wirbellose zerkleinern entweder vor dem Mund (Kratzer, s. S. 51)

[1]) Unter den Larven der Limnobiiden sollen Pflanzenfresser einen kurzen Vorderdarm haben (also ohne Vorverdauungsraum), die Tierfresser dagegen einen umfangreichen Vorderdarm, in welchem die Nahrung lange verweilt und aufgelöst wird; die Fermente sollen aber hier meist durch die vorn liegenden Speicheldrüsen geliefert werden. Doch sind diese Formen physiologisch zu wenig analysiert, um hier eingeordet zu werden (R. Könnemann: Zool. Jahrb., Abt. f. Anat. Bd. 46, S. 343. 1924).

[2]) Beutler, R.: Beobachtungen an gefütterten Hydroidpolypen. Zeitschr. f. vergl. Physiol. Bd. 3, S. 751. 1926.

[3]) Vgl. dazu E. Meyerhoff: Kaubewegung, Kiefergelenk und Zahnform. Dissert. Greifswald 1920.

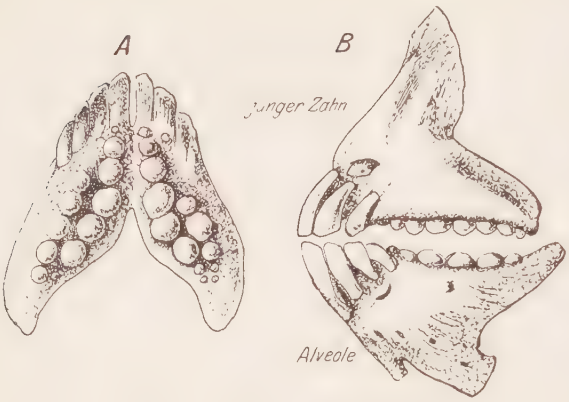


Abb. 35a. *Sargus* (Knochenfisch).

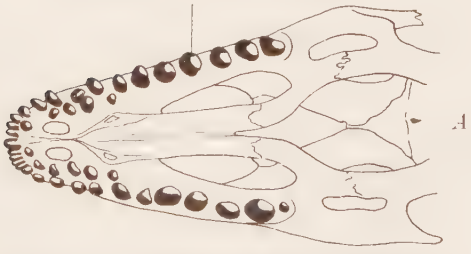


Abb. 35b. *Varanus niloticus* (Nilcidechse).

Abb. 35c. Oesophagusanschwellung mit Kauzähnen von *Mastax* (Rädertier).

oder im caudalen Teile des Oesophagus. Auch unter Fischen, Amphibien, Reptilien, Vögeln ist Mundkauen eine Seltenheit. Wohl machen manche dieser Tiere durch Zerdrücken die Beute geeignet zum Schlucken; aber als echte Kauer sind nur etwa folgende Ausnahmen zu nennen: die Pflasterzähne der Fische Labrus und Sargus (Abb. 35a) und des Seewolfes; die Mahlzähne der Eidechsen Varanus niloticus (Abb. 35b) und Dracaena[1]) dienen alle besonders zum Knacken von hartschaligen Tieren, oft von Muscheln[2]). Mit den zwei oberen und der einen unteren Reihe von Hartgebilden im Munde bricht auch die Scholle Pleuronectes die Muscheln auf. Die Schlundzähne der Cyprinoiden haben wohl auch eine ähnliche Aufgabe; sie verletzen allerdings einen Regenwurm nur wenig[3]).

Abb. 35a—c. Beispiele für Kaueinrichtungen bei *Mundkauern* (a und b) und bei *Oesophaguskauern* (c) unter den Nichtsäugetieren. — Abb. 35a und b: Fang- und Kaugebiß eines Knochenfisches und einer Eidechse, *A* der Oberkiefer (bzw. Unterkiefer) von innen gesehen, *B* der Kauapparat von links (Abb. 35a aus Bütschli-Blochmann, 1924). — Abb. 35c: Die Hauptmuskeln des Oesophagus zur Bewegung der Kauzähne sind durch Strichelung wiedergegeben. (Aus Bütschli-Blochmann, 1924.)

[1]) Doederlein, L.: Entwicklung der Nahrungsaufnahme bei den Wirbeltieren. Zoologica Bd. 27, S. 1. 1921.

[2]) Weitere Beispiele siehe bei O. Jaekel: Morphogenie der Gebisse und Zähne. Vierteljahrsschr. f. Zahnheilk. 1926, H. 2, S. 229. Diese gute Zusammenstellung konnte leider nicht mehr für diesen Artikel verwendet werden.

[3]) Nach Untersuchungen in unserem Institut.

Aber erst für den Säuger wird das eigentliche Mundkauen: die mehr oder weniger vollständige Zerkleinerung der Nahrung durch die Molaren, zum kennzeichnenden Merkmal. Aus ursprünglich mehrspitzigen Schneidezähnen zum Fangen und Zerkleinern von Insekten bilden sich in zahlreichen Säugergruppen breite Mahlflächen mit Rippeln aus. Dazu treten die Knochenscheren (Reißzähne) der Caniden. Am vielseitigsten ist das Gebiß der Omnivoren[1]) (Ursus, Procyon, Meles). Ornithorhynchus[2]) dagegen ist ganz auf Zerbrechen spezialisiert: mit breitem Hornschnabel knackt er Muscheln. Andere Säuger haben das Kauen wieder verlassen und schneiden allein noch als „Kratzer" (s. unten). —

Viele Tiere haben die Tätigkeit der Zerkleinerung etwas mehr nach hinten verlegt: die *Oesophaguskauer*. Man kann hierher auch die „Oesophaguszähne" bestimmter Schlangen rechnen (Dasypeltis und Elachis), die tatsächlich Processus spinosi ventrales sind; sie dienen dem Eröffnen verschluckter hartschaliger Eier. Hauptsächlich die Rotatorien [Abb. 35c; [3])] und die malakostraken Krebse (Abb. 48) verschlingen die Beute als Ganzes und zerwalken sie durch sehr differenzierte Oesophaguszähne des Vorverdauungsraumes, auf welche bei den Krebsen dann ein Filter folgt; wie bei den Schlingern (Abb. 32 und 33) strömen hier die Fermente aus dem hinteren Magen nach vorn in den Vorverdauungsraum; sie werden aber bei diesem Typus unterstützt durch die Kauzähne, welche große, oft chitinisierte Nahrungstiere zerlegen. Chitinreste werden erbrochen. Die Resorption findet nur im Mitteldarm statt. — Diese Aufnahme unzerteilter Nahrung finden wir hauptsächlich bei den Rotatorien[3]). Dasselbe kann man aber auch von vielen malakostralen Krebsen sagen; können doch viele von ihnen wenigstens kleinere Beute auch als Ganzes verschlingen; so kann z. B. der schizopode Krebs Praunus auch unzerteilte Nahrung dem Kauapparat des Oesophagus überliefern[4]). —

Bei anderen Tieren ist das Kauen in den Mitteldarm verlegt: die *Magenkauer* (Abb. 36). So haben die Krokodile (Abb. 36b) einen besonders starken Magenmuskel ausgebildet zur mechanischen Bewältigung der großen Nahrungsstücke. Viel weiter aber gehen die drei anderen Beispiele der Abb. 36: hier sind besondere, harte Reibplatten aus Horn oder Drüsensekret gebildet; dabei sind die Fermentquellen entweder mit diesem Mahlapparat vereinigt (Manis), oder sie sind von ihm getrennt und liegen dann entweder vor ihm: wie bei Columba, oder hinter ihm wie bei Lumbricus[5]). Stets aber liegt der eigentliche Resorptionsort weit dahinter; er empfängt nur stark vorverdaute Stücke.

In jedem Falle dieses Kauertypus wird also ein Vorverdauungsraum gebildet, der gegen den Resorptionsort abgeschlossen ist und durch Fermente und mechanische Hilfsmittel die Nahrung zerkleinert.

Alle bisher betrachteten Typen zerkleinerten die große Beute innerhalb des Körpers chemisch und mechanisch. Wie nun der Mensch auch seine Nahrung außerhalb seines Mundes durch Messer und Gabel in Stücke zerlegt oder garkocht, so haben auch viele Tiere Einrichtungen getroffen, um *vor ihrem Munde* die Nahrung mechanisch zu teilen (Kratzer) oder chemisch aufzulösen (Außenverdauer). Das Ergebnis ist in beiden Fällen bei diesen Tieren das gleiche wie

[1]) Doederlein, L.: Zitiert auf S. 48.
[2]) Semon: Im australischen Busch, S. 47. Leipzig 1903.
[3]) Cori, Carl J.: Morphologie und Biologie von Apsilus vorax. Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd. 125, S. 572. 1925.
[4]) Nach Beobachtungen von J. W. B. v. d. Stigchel aus Utrecht in Helgoland.
[5]) Ähnlich die schlammbewohnenden Nematoden und Ostracoden. Nahrungsaufnahme bei Lumbricus durch Vorstülpen des Pharynx nach Schlingermanier (H. Krieg: Ernährung des Regenwurmes. Doktordissert. Bonn 1922).

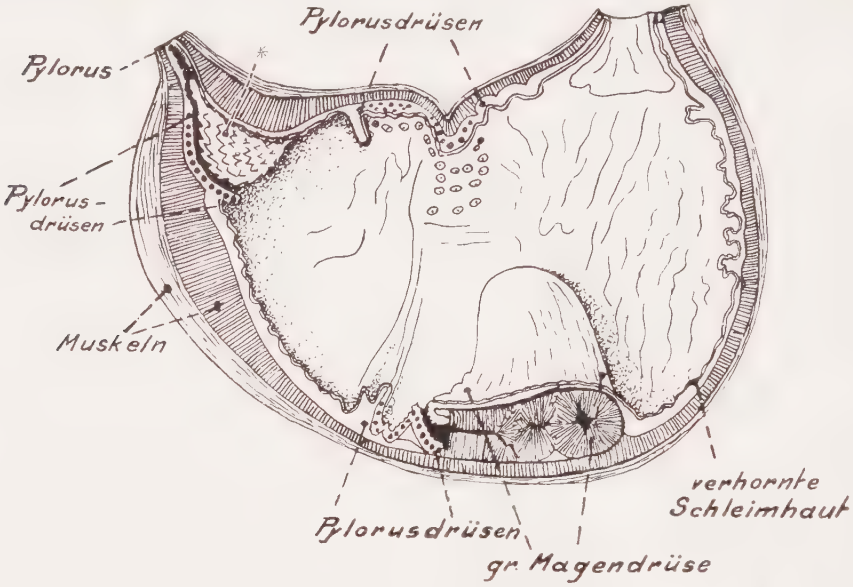


Abb. 36a. *Manis* (Schuppentier).

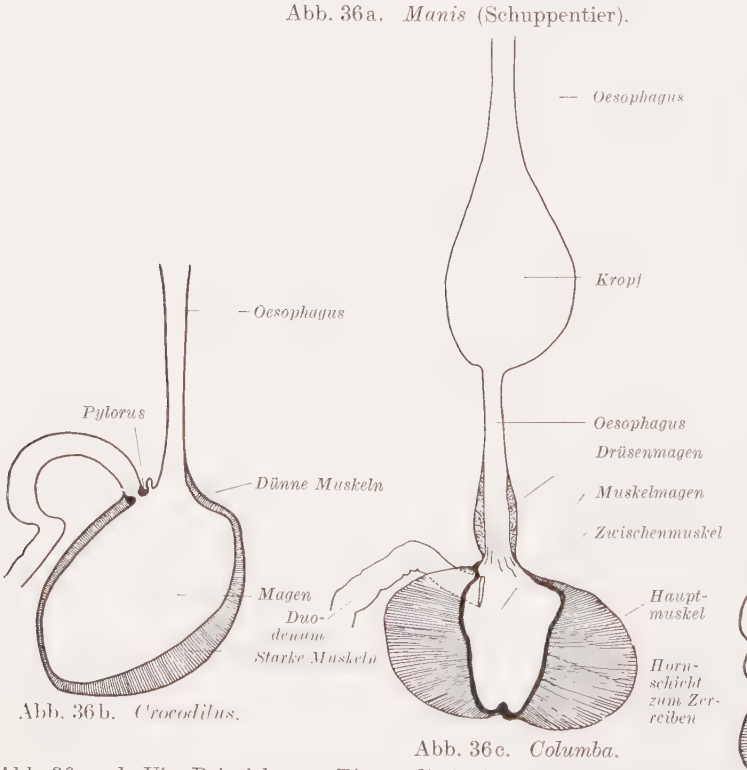


Abb. 36b. *Crocodilus.* Abb. 36c. *Columba.*

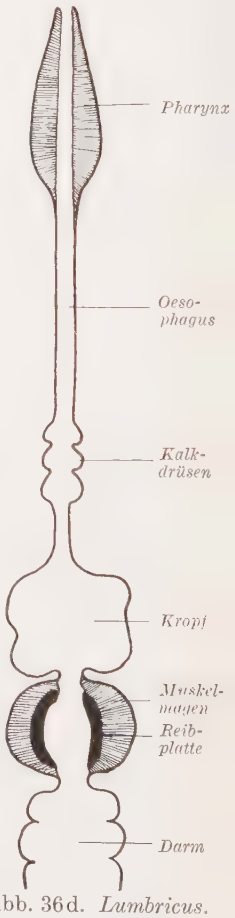


Abb. 36d. *Lumbricus.*

Abb. 36a—d. Vier Beispiele von *Tieren, die im Mitteldarme (Magen) eine ausgesprochene Kauvorrichtung besitzen (Magenkauer).* — Abb. 36a: Dorsale Hälfte; die den ganzen Magen bekleidende „Hornhaut" ist dicht vor dem Pylorus zum gezähnten Reiborgan ausgebildet (*), mit welchem die Nahrungsinsekten zerkleinert werden. (Aus Bütschli-Blochmann, 1924.) — Abb. 36b—d: Original, entworfen von L. Bretschneider.

bei den Partikelfressern, Schlingern und Kauern: der resorbierende Darm empfängt nur kleine Stücke oder nur hochwertige Flüssigkeiten.

5. Typus: Die Kratzer.

Betrachten wir unter den Kratzern[1]) zuerst diejenigen Formen, welche *nur* außerhalb des Körpers die Nahrung mechanisch zerkleinern; man könnte sie den *Untertypus der reinen Kratzer* nennen. Wir möchten hier wieder zwei Gruppen unterscheiden:

Die regulären Echiniden [Seeigel[2])], viele Schnecken, z. B. Patella[2]), Haliotis und Chiton, weiden mit ihren Kauwerkzeugen die Algen der Felsen ab; die Petromyzontes (Neunaugen) beraspeln mit den Lippenzähnen feste Gegenstände oder das Fleisch der Wirte. Die holzbohrende Muschel Teredo navalis (Schiffswurm) zerreibt mit ihren Schalenresten Holz in kleine Teile durch Drehung um die Längsachse ihres Körpers[3]) und bohrt sich so pro Woche etwa 1 cm im Holze weiter[4]). Die Krätzmilbe Notoedres schabt mit den abwechselnd vorgestoßenen Mandibeln die Haut des Wirtes ab und gräbt damit ihre Gänge[5]). Zahlreiche Insekten graben im Holz[6]). In allen diesen Fällen wird die Nahrung von einer großen, massiven Masse abgefeilt; sie braucht also nicht festgehalten zu werden[1]).

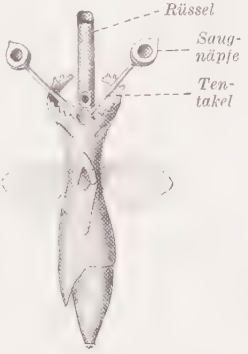


Abb. 37. Dexiobranchaea ciliata. (Nach Schiemenz u. Steuer.)

Andernfalls muß zu demselben Raspelvorgang die kleinere Beute gepackt und festgehalten werden; so wie Raubvögel und Krähen mit den Krallen packen und mit dem Kopfe reißen; wie die Feliden mit den Krallen halten, mit dem Kopfe zerren und den Reißzähnen das Fleisch Stück für Stück abschneiden, so halten viele Gastropoden[1]) (Buccinum, Murex, Tritonium) mit dem anschmiegenden Fuß das Beutetier fest; auf ausstülpbarem Rüssel ist die schabende Radula weit vortragbar. Cephalopoden dagegen halten die Beute mit den Tentakeln fest; unter den Gastropoden merkwürdig analog viele Pteropoda (z. B. Clione, Dexiobranchaea) (Abb. 37) durch die Saugnäpfe des Kopfes. Lithobius hält die Beutefliege mit den Giftzangen fest, während die Kiefer die Bissen abschneiden. Phalangiden reißen mit den Cheliceren einer Spinne den Bauch auf und führen die Eingeweide stückweis den Laden der 1. Laufbeine zu, welche die Nahrung dem Munde zuführen[7]). Die Raupe eines Seidenspinners (Abb. 38) hält mit den Füßen, der Oberlippe und den Unterlippen das Blatt fest, während die Mandibeln Stücke der Blätter losreißen[8]). Gammarus[9]) benutzt die Exopoditen des

[1]) Hirsch, G. C.: Ernährungsbiologie fleischfressender Gastropoden. Teil I, Kap. 2: Nahrungserwerb und -aufnahme. Zool. Jahrb., Abt. f. Physiol. Bd. 35, S. 380. 1915.

[2]) Krumbach, Th.: Nahrung der Seeigel. Zool. Anz. Bd. 44, S. 440. 1914. — Krumbach, Th.: Zool. Anz. Bd. 49, S. 105. 1918.

[3]) Harrington, C. R.: Physiology of the ship-worm. Biochem. journ. Bd. 15, S. 736. 1921. — Miller, R. C.: Boring mechan. of Teredo. Univ. Calif. publ. zool. Bd. 26. 1924 u. Scient. monthly Bd. 19. 1924.

[4]) Potts, F. A.: Structure and function of the liver of Teredo. Proc. of the Cambr. philos. soc. Bd. 1, S. 1. 1923.

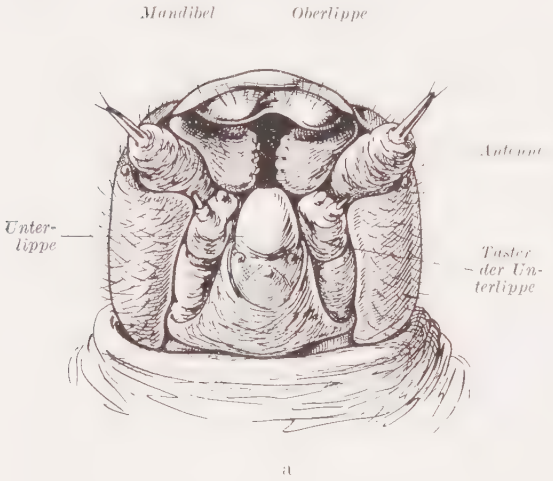
[5]) Schuurmans-Stekhoven, J. H.: Zur Biologie der Krätzmilbe. Verh. d. kon. Acad. v. wetensch., Amsterdam (2. sect.) Bd. 21, Nr. 2. 1921.

[6]) Z. B. Larven von Cetonia (E. Werner: Zeitschr. f. Morphol. u. Ökol. d. Tiere Bd. 6, S. 177. 1926, wo weitere Beispiele).

[7]) Kästner, A.: Zool. Anz. Bd. 62, S. 212. 1925.

[8]) Jordan, H. J.: Biol. Zentralbl. Bd. 30, S. 111. 1911.

[9]) Willer, A.: Ernährungsphysiologie von Gammarus. Schriften d. phys.-ökon. Ges. Königsberg Bd. 63, S. 60. 1922.



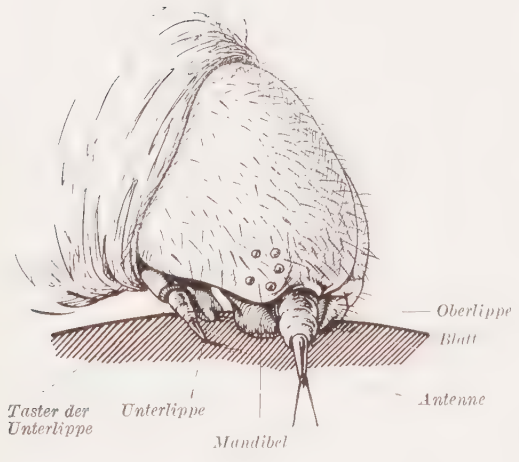


Abb. 38a—d. *Schemata zur Nahrungsaufnahme einer Raupe.* (Entworfen durch G. C. Hirsch und J. Prijs, im Anschluß an H. J. Jordan, 1911.). — Abb. 38a: Kopf einer Raupe von ventral, ohne Blatt, zur Orientierung über die Lage der Mundwerkzeuge. — Abb. 38b: Kopf, gesehen von vorn. Das Blatt stößt dorsal gegen die mediale Aussparung der Oberlippe und wird seitlich festgehalten durch die Taster der Unterlippe. — Abb. 38c: Seitlich gesehen ergibt sich, daß das Blatt (außer durch die Oberlippe) auch durch eine Aussparung der Unterlippe dorsal festgehalten wird, seitlich durch die Taster der Unterlippe. Die Mandibeln packen seitlich. — Abb. 38d: Der Kopf wird als Ganzes gehoben, die Mandibeln bleiben in ihrer Lage, Unterlippe, Oberlippe und Taster der Unterlippe werden vorgestoßen: dadurch wird ein Blattstück aus dem Blatt herausgerissen. (In der Abbildung ist das abgerissene Stück Blatt zu groß gezeichnet.)

1. Thoracopods (Kieferfuß) und die 2. und 3. Thoracopodien zum Festhalten der Blätter; mit den Enditen und Exopoditen des 1. Thorapods reißt er die Stücke ab; mit den Maxillen II und Mandibeln wird die Nahrung zersägt, zerbissen und zermahlen. Ähnlich wird bei Cyclops[1,2]) und

[1]) Farkas, B.: Anatomie und Histologie des Darmkanals der Copepoden. Acta litter. ac. scient. regiae univ. Francisco-Jos., sectio sc. nat. Bd. 1, S. 47. 1923.

[2]) Naumann, E.: Nahrungserwerb bei Copepoden. Lunds nniv. årskkr. 2 ser. Bd. 19, Nr. 6. 1923.

Heterope[1]) die Nahrung im „Atrium" (Abb. 39 und 47a) vor dem Munde festgehalten und durch Maxillen, Seitenlippen und ein sog. „rotierendes Organ" mundgerecht gemacht[2]). Machen wir schließlich auf echte Blattschneiderameisen (Atta) und die Plecopterenlarven[3]) unter den Insekten aufmerksam, so sind einige Hauptformen genannt.

Diese Nahrungszerkleinerung außerhalb des Körpers kann nun unterstützt werden durch *wirksame Mittel innerhalb des Darmes.* Diese Mittel können entweder mechanische oder fremd-chemische sein.

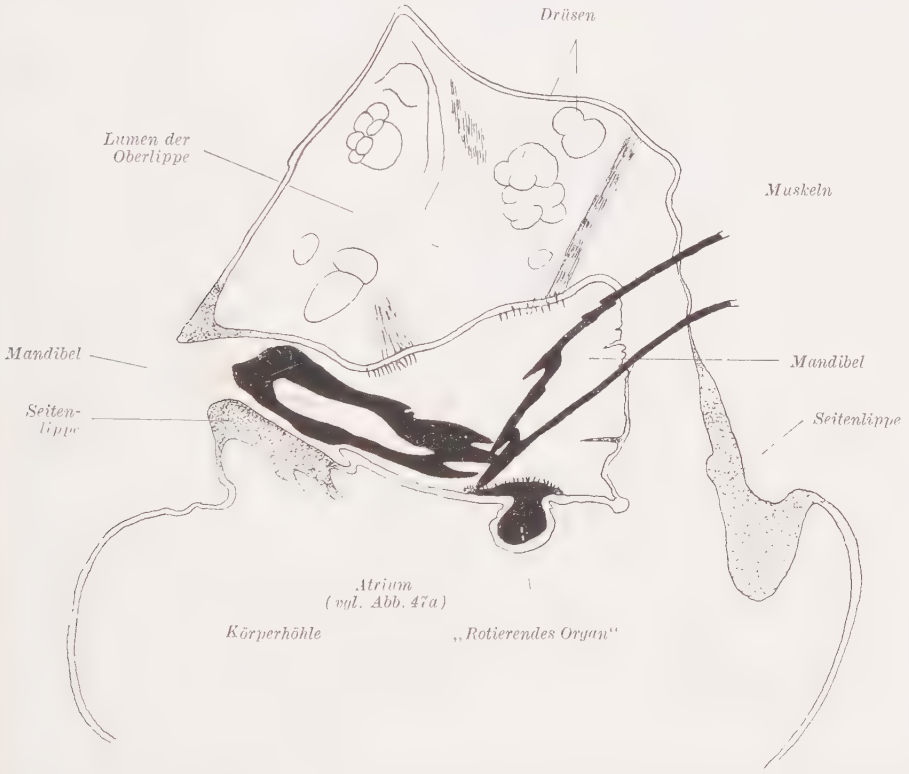


Abb. 39. *Frontalschnitt durch die Mundgegend eines Cyclops.* (Entworfen im Anschluß an B. Farkas, 1923.)

Sind die *Hilfsmittel mechanisch*, so bilden diese Tiere gewissermaßen eine Vereinigung von Kratzern und Kauern; wir wollen sie den *Untertypus der Doppelkauer* nennen. Unter den Säugetieren weisen wir eben auf die Nagetiere (Rodentia und diprotodonte Marsupialier), viele Raubtiere, die Nonruminantia unter den Huftieren, die Affen und Primaten: sie „kratzen" durch die Schneide- und Eckzähne mit starker Bewegung des Kopfes, indem sie nötigenfalls die Beute mit den Füßen festhalten; sie „kauen" durch die Presse der Molaren, durch die

[1]) Naumann, E.: Zitiert auf S. 52.

[2]) Ähnlich Mirodon eggeri (F. Krüger: Sysphidenlarven. Zeitschr. f. Morphol. u. Ökol. d. Tiere Bd. 6, S. 136. 1926).

[3]) Die Plecopterenlarven ergreifen und halten die Beute mit den Maxillen; die Mandibeln zerkleinern die Nahrung und schieben sie in den Mund (E. Schoenemund: Biologie der Plecopterenlarven. Arch. f. Hydrobiol. Bd. 15, S. 347. 1924).

Knochenschere der Reißzähne [Hund[1])] und die mechanische Knetarbeit des Antrum Pylori. Auch die Krokodile könnte man an dieser Stelle nennen, soweit sie außerhalb des Mundes die Beute zerreißen. Unter den Wirbellosen weisen wir eben auf folgende Beispiele (Abb. 40): unter den Schnecken

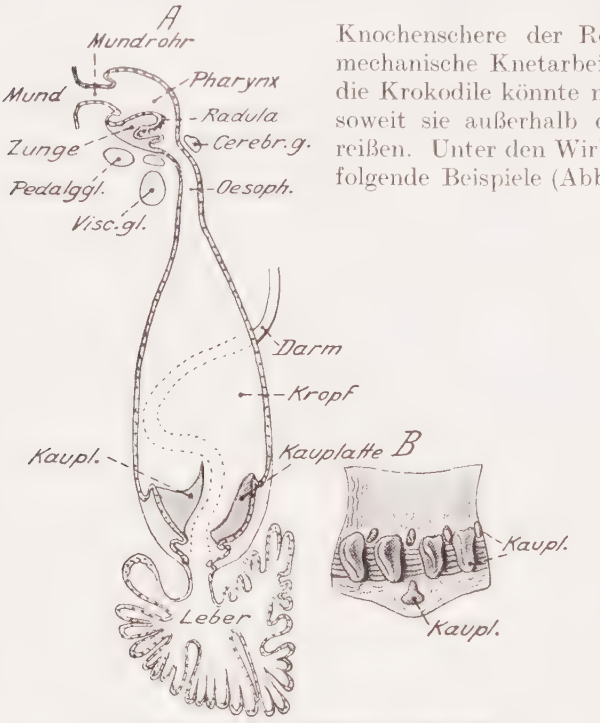


Abb. 40a und b. *Carolinia* (Pteropode).

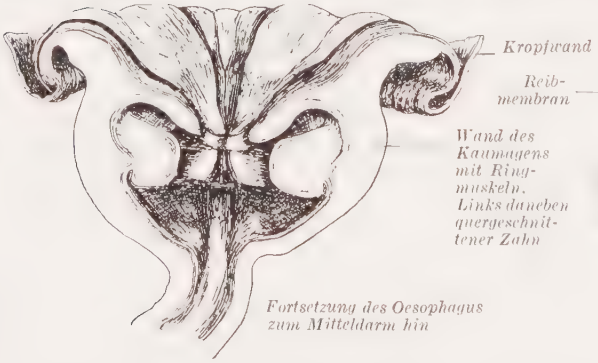


Abb. 40d. *Dytiscus, Imago.*

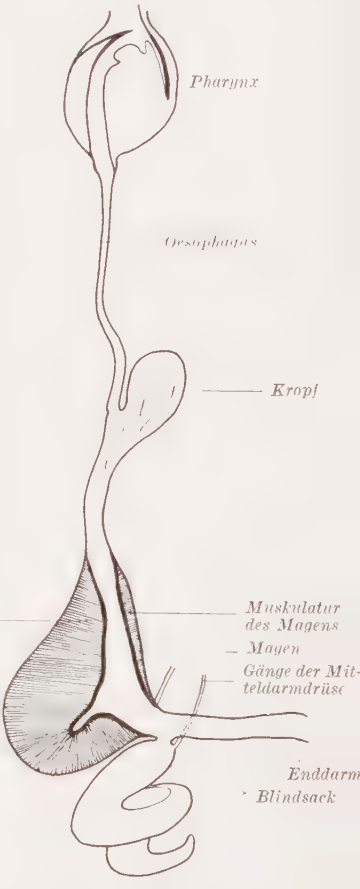


Abb. 40c. *Octopus.*

Abb. 40a—d. *Einige Beispiele für den Darmkanal von „Doppelkauern"*, welche vor dem Munde die Beute zerkleinern und auch im Magen kauen. — Abb. 40a: Schema des Darmes von dem Gastropoden Cavolinia. Vorderarm und „Leber" (Mitteldarmdrüse) sind im Medianschnitt gezeichnet; der folgende Darm ist im Verlaufe eingetragen. Das Tier zerraspelt die Nahrung mit der Radula und zerkaut sie mechanisch (und chemisch) im Kropf mittels der Kauplatten. — Abb. 40b zeigt die Kropfwand ausgebreitet, von innen gesehen. (Beide Abbildungen aus Bütschli-Blochmann, nach Meisenheimer, 1905.) — Abb. 40c: Schema des Darmes eines Octopoden. Auch hier findet die Zerkleinerung der Nahrung zuerst durch die Radula im Pharynx statt, dann durch die Reibmembran des Magens. (Entworfen von L. Bretschneider.) — Abb. 40d: Kaumagen von Dytiscus (Gelbrandkäfer). Von dem hinten gelegenen Mitteldarm her strömt das verdauende Sekret durch den Kaumagen in den Kropf. Die durch die Mandibeln zunächst zerkleinerte Nahrung wird im Kropf angedaut und darauf im Kaumagen endgültig zerrieben. Vorn sitzende Deckel leiten die Nahrung zu den meißelförmigen, dahinter befindlichen Zähnen. (Nach E. Korschelt, 1924.)

[1]) Doederlein, L.: Zitiert auf S. 48.

Aplysia[1]), die thecosomen Pteropoden (Abb. 40a und b), Planorbis und Limnaea; die beiden letzten zerreißen Pflanzen mit dolch- und sägeartigen Zähnen und zerkleinern sie im Magen mit Hilfe eines Muskelmagens (der mit einer dicken Cuticula bekleidet ist) und aufgenommenen Steinchen; im Gegensatz zu ihren Verwandten (s. S. 41) geben diese Formen in 24 Stunden eine Kotsäule ab, die nur 1—1,4mal so lang ist als der Darm[2]). Octopus (Abb. 40c) unter den Tintenfischen raspelt ebenso mit der Radula und kaut mit dem Kaumagen. Von den vielen Insekten seien genannt: Periplaneta, die Mantiden und die Gelbrandkäfer[3]) (Abb. 40d und 42). Das am besten bekannte Beispiel aber ist der Flußkrebs (Abb. 48) [mit Verwandten[4])], welcher imstande ist, große und harte Nahrung durch Scheren, Mandibeln und Maxillen zu zerkleinern, z. B. tote Artgenossen vollständig auszufressen; dabei unterstützt ihn der starke Kauapparat im Oesophagus, dessen Mechanik durch H. J. Jordan ausführlich beschrieben wurde[5]), der (wie auch der Kaumagen von Dytiscus) gleichzeitig als Filter dient. Diese und viele andere Formen sind bei kleiner Beute oft Schlinger (wie auch die Säugetiere); große Beute aber zerlegen sie außerhalb durch die Mandibeln, innerhalb durch mehr oder weniger komplizierte Kaumägen mit Hilfe von zuströmenden Fermenten. In allen diesen Fällen ist der Magen bei Wirbellosen und bei Wirbeltieren in zwei Teile geteilt: einen Vordermagen, der eigentlich nur als Empfangsraum dient, wenig Muskulatur besitzt und demnach eine mechanische Funktion bei der Verdauung nicht spielt: Oesophagus, Kropf, Fundus; daneben oder daran anschließend ein Muskelmagen: Kaumagen (Antrum pylori). Man kann z. B. einen auspräparierten Insektendarm beim Oesophagus packen, ohne daß Flüssigkeit den Kropf verläßt; die Analogie mit den beiden Hauptmagenteilen bei den Wirbeltieren ist deutlich: der Kropf befindet sich in Ruhe, seine Wand umschließt die aufgenommene Lösung ebenso gut wie die Funduswand beim Säuger (Tonusfunktion); dagegen sieht man beim Kaumagen fortwährende Kaubewegungen.

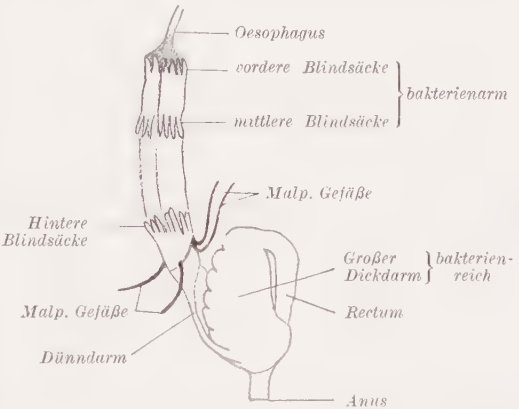


Abb. 41. *Darmkanal der Larve von Cetonia* (Rosenkäfer), $1\frac{1}{2}$fach vergrößert, von lateral gesehen (links ist dorsal). Beispiel eines Wirbellosen, der die Nahrung durch Mandibeln kaut und durch die Cellulase von Bakterien im „großen Dickdarm" abbaut. (Aus E. Werner, 1926.)

Andere Tiergruppen vermögen auch vor oder in dem Munde zu nagen und zu kauen; sie *unterstützen diese Zerkleinerung aber durch die Fermente fremder Symbionten.* So wird die Cellulose wenigstens im Pansen der Wiederkäuer durch einzellige Symbionten gespalten, wahrscheinlich auch im großen Blinddarm zahlreicher herbivorer Säugetiere. Interessanterweise schließen sich diesen Fällen sicher zwei Insekten an (vermutlich noch viel mehr): Erstens können die Larven von Cetonia (Rosenkäfer) ein halbes Jahr mit reinem Filtrierpapier ge-

[1]) Hirsch, G. C.: Zitiert auf S. 51.
[2]) Heidermanns, C.: Zitiert auf S. 41.
[3]) Korschelt, E.: Dytiscus marginalis. Bd. II, S. 827. Leipzig 1924.
[4]) Yonge, C. M.: Mechanism of feeding and digestion of Nephrops. Brit. journ. of exp. biol. Bd. 1, S. 343. 1924.
[5]) Jordan, H. J.: Vergl. Physiol. 1913, S. 396. — Boerman, A. W.: Bydrage tot de kennis van den maag van enkele Crustaceen. Dissert. Utrecht 1921.

füttert werden[1]); ihre normale Nahrung sind Fichten- und Kiefernadeln. In ihrem „Dickdarm" (Abb. 41) finden sich sehr viele Bakterien, die Cellulose vergären können. — Zweitens ist der Darmkanal der Termiten an derselben Stelle stark erweitert; hier lebende Flagellaten zerlegen die Holzpartikel; ohne diese fremde Hilfe sterben die Termiten binnen 3—4 Wochen[2]).

6. Typus: Die Außenverdauer[3]).

Wie die Kauer und Kratzer innerhalb des Organismus mechanisch und chemisch die Nahrung zerkleinern, so kennen wir heute eine Reihe Tiere, die außerhalb des Körpers große Beutestücke chemisch abbauen.

Die Beute wird in vielen Fällen durch *Gift* unbeweglich gemacht; zu welchen Erfolgen das führt, ist bei der Lampyrislarve[4]) zu ersehen, wo eine 22mal so schwere Schnecke durch Mandibelbiß getötet und dann in 2—3 Tagen verzehrt wird; Ähnliches ist bei den Larven von Carabus, Calosoma, Cybistes und Dytiscus beobachtet sowie bei den erwachsenen Wasserwanzen [Notonecta[5])], Araneiden und Cephalopoden. Neuerdings wurde gesehen, wie der Ameisenlöwe (Larve von Myrmeleo) Ameisen binnen 3 Minuten durch Nervengift tötet, andere Arthropoden binnen 1—30 Minuten[6]).

Eine Außenverdauung kommt im einfachsten Falle dadurch zustande, daß die Tiere nur Enzyme auf die Beute speien; die Beute wird also *rein enzymatisch zersetzt, ohne mechanische Beihilfe.* So liegen Larven von Miastor[7]) im Holz nesterweise beieinander; sie speien das Sekret der Speicheldrüsen aus; dadurch wird das Holz der Umgebung aufgelöst und zu tiefen Rillen ausgefressen. Schließlich liegen die Tiere selbst in einer Nährflüssigkeit, die sie gemächlich aufsaugen (Beobachtung ohne Versuche). Auch die anderen zahlreichen Cecidomyidenlarven ernähren sich in derselben Weise[8]); es konnte hier ergänzend experimentell festgestellt werden, daß sich Nahrungspartikel nicht im Darm finden, und daß Eisenzucker nur durch den Darm (nicht durch die Haut) resorbiert wird. Ähnlich wird es wahrscheinlich bei den Muscidenlarven sein. Auch die Larve von Pseudogenia verdaut in zwei Tagen eine viel größere Spinne rein durch erbrochenes Speichelferment[9]). Und schließlich speien die Pimplalarven Verdauungssäfte auf die Larve des Apfelblütenstechers, und dauen sie aus durch rhythmische Schlundbewegung[10]). Es fehlt hier in allen Fällen jede mechanische Nachhilfe.

[1]) Werner, E.: Ernährung der Larve von Potosia (Cetonia). Zeitschr. f. Morphol. u. Ökol. d. Tiere Bd. 6, S. 150. 1926.

[2]) Cleveland, L. R.: Biol. bull. of the marine lab. Woodshole Bd. 48, S. 289. 1925.

[3]) Zusammenfassungen bei H. J. Jordan: Biol. Zentralbl. Bd. 30, S. 85. 1910. — Lengerken, H. v.: Ebenda Bd. 44, S. 273. 1924.

[4]) Vogel, R.: Larve von Lampyris. Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd. 112, S. 414. 1915.

[5]) Vries, D. M. de: Nach unveröffentlichten Untersuchungen im Utrechter Laboratorium.

[6]) Stäger, R.: Studien am Ameisenlöwen. Biol. Zentralbl. Bd. 45, S. 75. 1925.

[7]) Springer, F.: Polymorphismus bei den Larven von Miastor. Zool. Jahrb., Abt. f. System. Bd. 40, S. 57. 1917.

[8]) Wehrmeister, H.: Zool. Jahrb., Abt. f. System. Bd. 49, S. 299. 1924.

[9]) Ramme, W.: Lebensweise von Pseudagenia. Sitzungsber. d. naturf. Freunde Berlin 1920, S. 130. Für die Larven von Tabaniden hält H. J. Stammer (Zeitschr. f. Morphol. u. Ökol. d. Tiere Bd. 1, S. 122. 1924) Außenverdauung für wahrscheinlich, doch ist es nicht bewiesen.

[10]) Speier, W.: Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte Bd. 14, S. 247. 1925. — Es wird übrigens auch bei den Imagines der Silpha obscura eine Außenverdauung vermutet (R. Heymons u. H. v. Lengerken: Zeitschr. f. Morphol. u. Ökol. d. Tiere Bd. 6, S. 292. 1926).

Einen Schritt weiter gehen Tiere, die *besondere Werkzeuge ausbilden*, um die Enzyme zu injizieren und das Verdaute einzusaugen (Abb. 42 und 43). Das finden wir begreiflicherweise hauptsächlich bei Wassertieren, die ein Interesse daran haben, die Enzyme und das Verdaute unverdünnt zu lassen. Die Stechwerkzeuge werden dazu benutzt, Wasserinsekten anzustechen und auszudauen, bis ihre Chitinhülle leer ist. Hierbei sind entweder die Mundwerkzeuge als Ganzes zum komplizierten Stechapparat umgewandelt: so bei Notonecta[1]), welche Insekten sticht wie eine Bettwanze den Menschen. Der einströmende Speichel enthält neben dem Gift eine Protease; durch einen besonderen Kanal wird das Gelöste wieder eingesogen. Cybistes[2]) und Dytiscuslarven[3]) dagegen (Abb. 42 und 43) benutzen zum gleichen Effekt die eingefalzten Mandibeln: im Wechsel von 1—2 Minuten strömt Magensaft durch die Mandibeln in das Beuteinsekt ein und wieder zurück, so lange, bis die Beute leergefressen ist; auf diese Weise wird eine Trichopterenlarve in 10 Minuten ausgedaut. In allen diesen Fällen ist die typische Mundöffnung geschlossen (Abb. 43a und 42b). Durch diese (übrigens ganz verschieden entstandenen) Injektions- und Saugeapparate sowie durch die Chitinhülle der Beute wird verhindert, daß der Verdauungssaft und die Nahrung durch Wasser verdünnt werden[4]). Die Octopoden umgeben die Beute mit dem Schirm ihrer

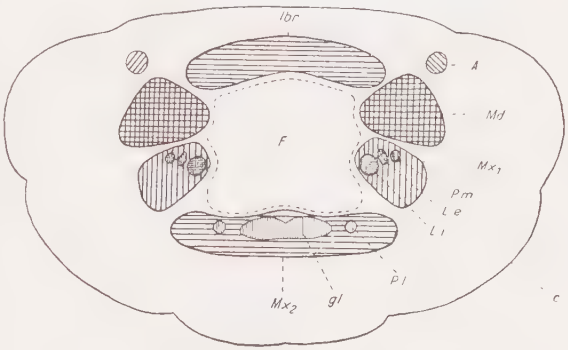


Abb. 42a. Dytiscus-Imago (Doppelkauer).

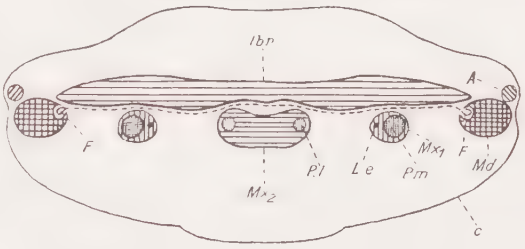


Abb. 42b. Dytiscus-Larve (Außenverdauer).

Abb. 42a und b. *Zwei Diagramme von Mundwerkzeugen* ein und desselben Tieres, das als Larve ein Außenverdauer ist, als Imago ein „Doppelkauer" (Abb. 40d). — Abb. 42a: Die Mandibeln (*Md*) zerfleischen die Nahrung, die Maxillen I (Mx_1) greifen mit zwei Tastern (*P.m.* und *L.e.*), während die große innere Lade (*L.i.*) die abgerissenen Fleischstücke in den Mund schiebt. Vorn und hinten wird der Mund durch die Oberlippe (*lbr*) und die Maxille II (Mx_2) abgeschlossen. *F* ist der Eingang zum Munde, der durch Einschlag der Mandibeln und Maxillen I geschlossen wird. — Abb. 42b: Beim Außenverdauer dagegen ist das Mundloch *F* geschlossen bis auf zwei Kanäle am medialen Rande der Mandibeln (vgl. Abb. 43a, b). Damit im Zusammenhang sind Oberlippe (*lbr*) und Maxille II (Mx_2) dicht zusammengetreten, Maxille I und Mandibel sind seitlich davon angeordnet. Nur durch die beiden Kanäle der Mandibeln werden die Enzyme injiziert und wird die Nahrung eingesogen. Maxille I und II sind Tastwerkzeuge; die große innere Lade (*L.i.*) ist also nicht ausgebildet (*A* Antenne). (Nach Blunck, aus Korschelt 1924.)

[1]) de Vries, D. M.: Zitiert auf S. 56.

[2]) Blunck, H.: Cybistes-Leben. Zool. Anz. Bd. 55, S. 106. 1922.

[3]) Korschelt, E.: Zitiert auf S. 55.

[4]) Nicht gut aufgelöst ist die Frage, ob auch der Rüssel polyclader Turbellarien so wirkt: man findet hier die Nahrung nur in feinzerteiltem Zustand im Darmlumen. Oye, P. v.: Over de voedselopname by zoetwaterplanarien. 18. Vlaamsch natuurk. Congress, Antwerpen 1919, S. 45. — Westblad (Lunds univ. årsskr., N. F. 2, Bd. 18, S. 17. 1923) spricht nur vom „Aussaugen" eines Wurmes oder einer Wasserassel; wie aber wird das Gewebe des Wurmes zerteilt?

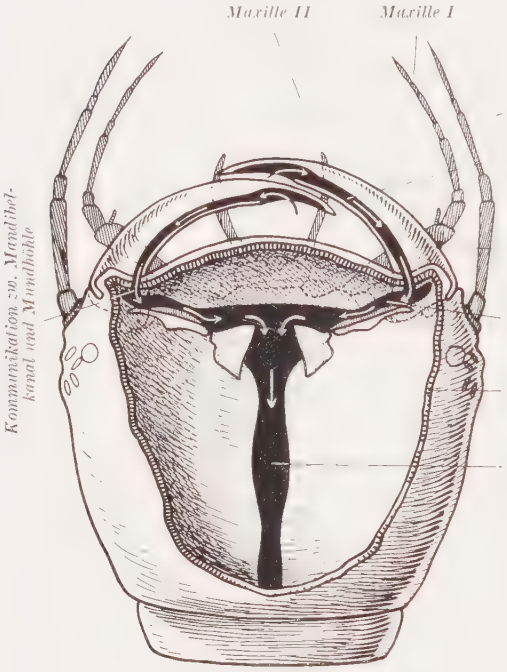


Abb. 43a. *Dytiscuslarve.*

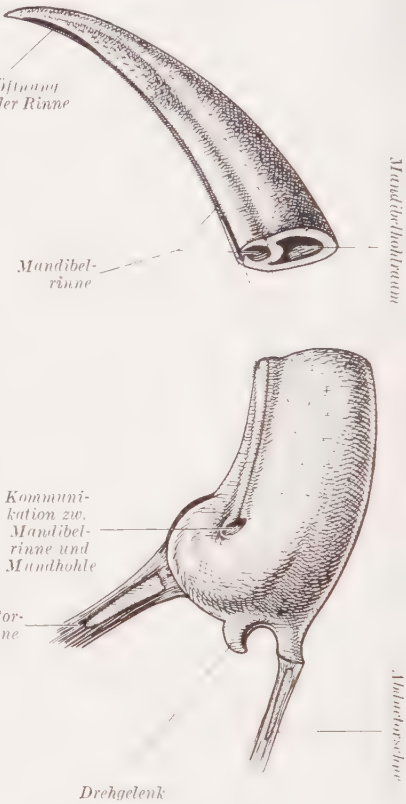


Abb. 43b. *Dytiscuslarve.*

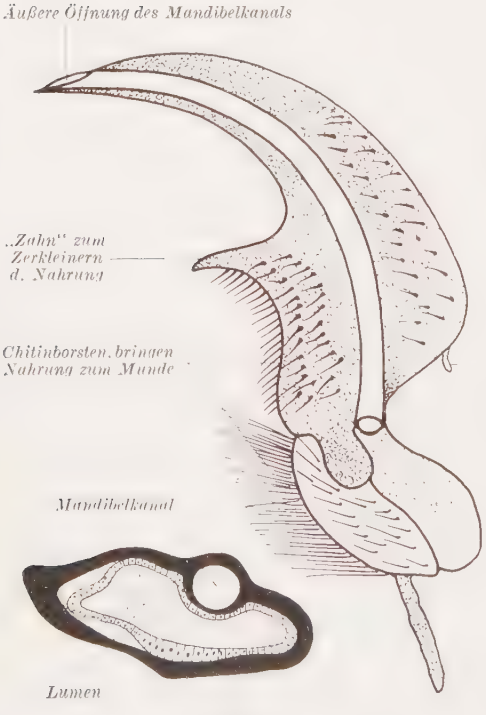


Abb. 43c. *Lampyrislarve.*

Abb. 43a—c. *Zwei Beispiele der Werkzeuge zur Außenverdauung*: a und b bei einem Wassertier, wo Gift und Ferment nur durch die Mandibelrinne injiziert werden, c bei einem Landtier, wo außerdem das Ferment auch noch durch den Mund erbrochen wird. Auch das Aufsaugen gelöster Nahrung geschieht bei a und b nur durch die Mandibelrinne, bei c auch durch den Mund. (a und b entworfen im Anschluß an Korschelt 1924, c im Anschluß an Vogel 1915.)

Tentakeln und speien während des Abraspelns Protease. — Eine Form unter den Landtieren bedient sich übrigens auch der Injektion: die Larven von Myrmeleo (Ameisenlöwe) sollen durch eine Stichkanüle Protease in die Ameise spritzen; die doppelte Kanüle soll von Maxillen und Mandibeln gebildet werden[1]).

Eines solchen Apparates zum Injizieren entraten die Landbewohner aber in der Regel; sie speien einfach die Enzyme auf die getötete Beute. Eine Mittelstellung zwischen den Wasserinsekten und diesen Landbewohnern nimmt die Larve des Leuchtkäfers Lampyris ein[2]): ebenfalls durch einen besonderen Kanal in der Mandibel (Abb. 43c) wird Gift und Ferment in die Beute injiziert; gleichzeitig wird aber auch durch den offenen Mund Fermentsaft auf die Beute gespien. Mit den Mandibeln, die durch besondere Zähne ausgerüstet sind (Abb. 43c), wird der fermentative Prozeß beschleunigt: taktmäßig schlagen viele Stunden lang die Mandibeln in das Beutefleisch, bis dieses zu einer breiartigen Masse zerdaut ist. Durch Borsten an den Mandibeln und durch die Maxillen wird die verdaute Masse in den Mund gefegt. Nach 3 Tagen hat sich das Gewicht der Larve verdoppelt.

Solcher mechanischen Knetmittel bedienen sich auch zahlreiche andere Arthropoden: bei den Spinnen halten Pedipalpen und Cheliceren die bespeichelte Nahrung und durchwalken sie mit dem Ferment; Imago und Larve von Carabus[3]) durchkneten mit den Mandibeln die Fleischmasse und schöpfen den verdauten Brei in den Mund; die Hydrophiluslarve arbeitet mit den Mandibeln und den hakenbesetzten Antennen. Bei der Carabuslarve wird übrigens durch eine besondere Siebvorrichtung das Eintreten von noch ungelösten Partikeln in den Mund verhindert.

Der verdauende Saft kann von zweierlei Herkunft sein: aus den Speicheldrüsen bei den Spinnen (?), Miastor, Notonecta, Octopoden, Pseudagenia — oder aus dem Magen bei Carabus, Dytiscus, Cybister, Hydrophiluslarve und Turbellarien (?).

7. Typus: Die Parenteralen.

Diesen zwei Arten der Nahrungsaufnahme: den Mikro- und den Makrophagen, stehen als 7. Typus wenige andere Tiere gegenüber, die keinen Darm haben, also keine Nahrung zerkleinern. Sehen wir ab von den Fällen (z. B. bei Insekten), in denen das erwachsene Tier keine Nahrung mehr aufnimmt, sondern als Larve die Nahrungsstoffe speichert, und als geschlechtsreifes Tier kurz von den Reserven lebt, dann bleiben vor allem die darmlosen Parasiten übrig.

Biologisch reizvoll sind Fälle, bei denen das darmlose Männchen zum Parasiten am oder im Weibchen geworden ist: bei Bonellia lebt es in den Geschlechtsgängen des Weibchens, bei Alcippe (Abb. 44) (Cirripidien) in der Haut als einfacher Sack; in beiden Fällen ist

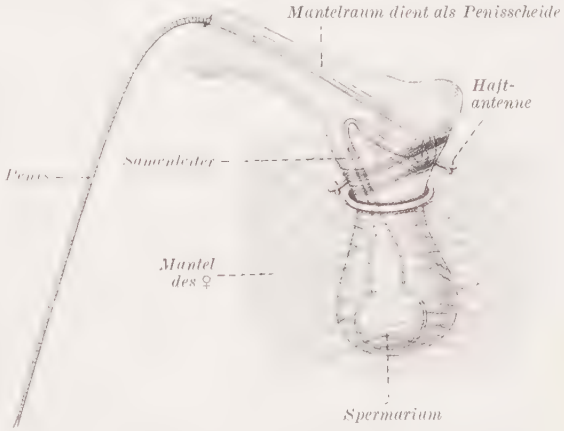


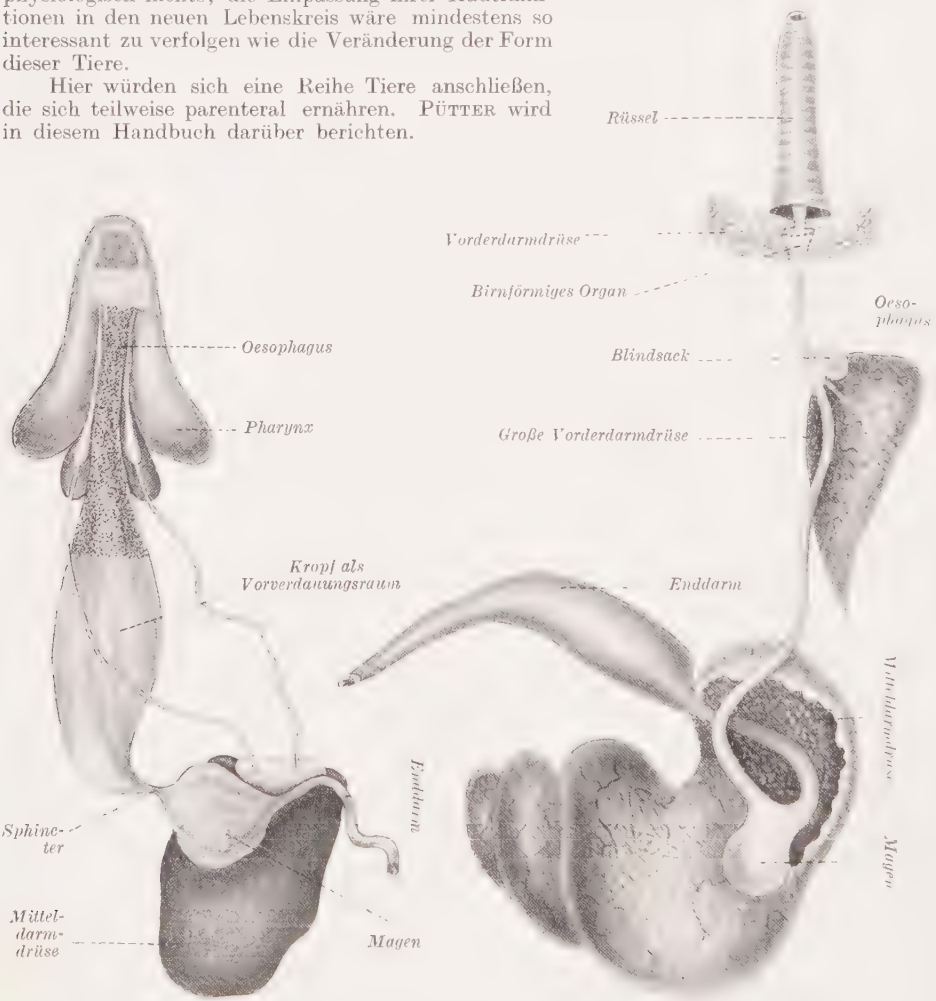
Abb. 44. *Beispiel eines darmlosen Parasiten:* Alcippe lampas (Cirripedien, Krebse); das ♂ ist eingesenkt in den Mantel des ♀; es hat seinen Darm verloren und ernährt sich wahrscheinlich durch parenterale Aufnahme von Stoffen des ♀. [Der Verweisungsstrich bei „Samenleiter" muß etwas weiter reichen.] (Nach J. Meisenheimer, 1921.)

[1]) Doflein, F.: Ameisenlöwe. Jena 1916. [2]) Vogel, R.: Zitiert auf S. 56.
[3]) Jordan, H. J.: Biol. Zentralbl. Bd. 30, S. 85. 1910. — Lengerken, H. v.: Ebenda Bd. 44, S. 273. 1924. — Oertel, R.: Biologische Studien über Carabus granulatus. Zool. Jahrb., Abt. f. System. Bd. 48. 1924.

der Larvendarm geschwunden (er wird bei Bonellia als Samengang benutzt): die Ernährung wird vermutlich also parenteral durch die Körperoberfläche geschehen. Bei den Rhizocephalen geht nur das Weibchen zum Parasitismus in und an Krabben über und ernährt sich durch wurzelartige Ausläufer im Wirt; das Männchen ernährt sich selbst.

In den meisten Fällen jedoch sind Männchen und Weibchen Parasiten: z. B. die parasitisch auf der Fischhaut lebenden Larven von Anodonta[1]). Darmlos sind ganze Gruppen wie die Cestoden und Acanthocephalen; oder Ausnahmen innerhalb der Gruppen wie Sphaerularia, Bradynema, Mermitiden, Alantonema, Filarien unter den Nematoden; Entoconcha, Entocolax, Entoxenos unter den Gastropoden; Constrillen unter den Copepoden und schließlich manche Entwicklungsstadien der Trematoden. Bekannt ist über ihre Nahrungsaufnahme physiologisch nichts; die Einpassung ihrer Hautfunktionen in den neuen Lebenskreis wäre mindestens so interessant zu verfolgen wie die Veränderung der Form dieser Tiere.

Hier würden sich eine Reihe Tiere anschließen, die sich teilweise parenteral ernähren. Pütter wird in diesem Handbuch darüber berichten.



Pleurobranchaea (Schlinger). *Murex* (Kratzer).

Abb. 45. *Gegenüberstellung der Darmformen eines Schlingers* (Pleurobranchaea) *und eines Kratzers* (Murex) unter den Gastropoden. Bezeichnend für den Schlinger ist der Bau des Vorderdarmes: der große Pharynx und sehr große Kropf (Vorverdauungsraum, vgl. Abb. 32) — für den Kratzer der kleine Pharynx im Rüssel, der dünne Oesophagus (nur als Leitungsrohr dienend) bis zum Magen. (Nach G. C. Hirsch, 1915.)

[1]) Harms, W.: Postembryonale Entwicklung der Unioniden. Zool. Jahrb., Abt. f. Anat. Bd. 28. 1909.

C. Beziehungen zwischen Darmbau und Nahrungsaufnahme.

Wir haben gesehen, daß Tiere auf sehr verschiedene Weise Nahrung abbauen. In ihrer Darmorganisation drückt sich dies teilweise deutlich aus.

Wollen wir aber den Darmbau wirklich in seinen Typen erfassen, dann kann das Problem Makrophagie oder Mikrophagie nur eine untergeordnete Rolle spielen: dann ist wichtiger der Faktor: in welchem Zustande empfängt der Darm die Nahrung?

Dabei sind drei Möglichkeiten gegeben: die Nahrung kann unzerteilt und dann sehr umfangreich dem Darm übergeben werden (Schlinger); sie kann in

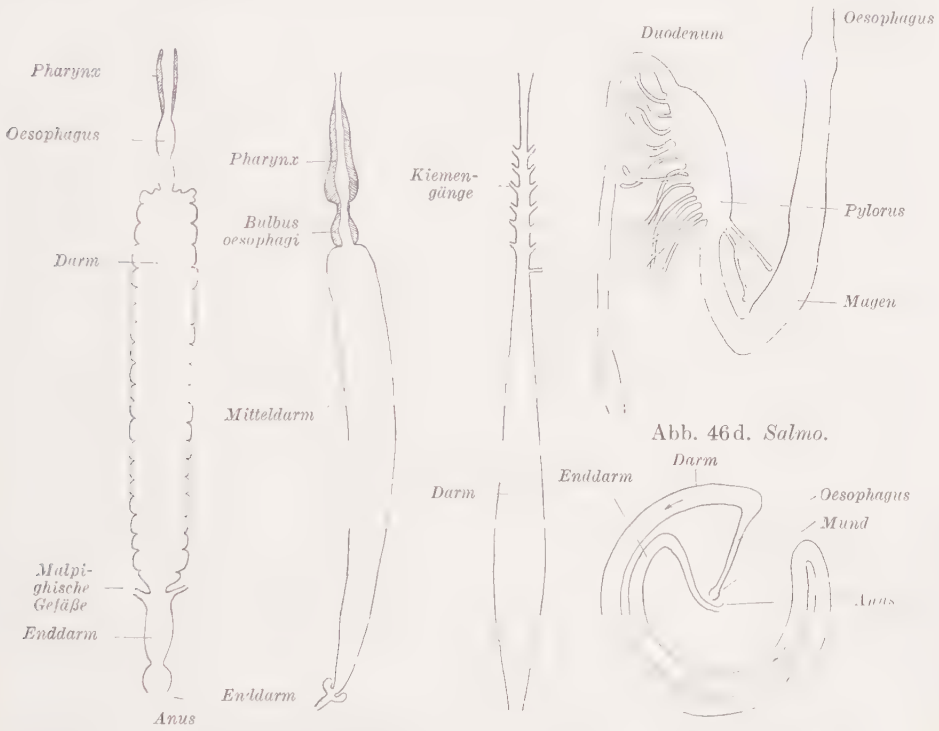


Abb. 46a. *Raupe.* Abb. 46b. *Rhabditis* (Nematode). Abb. 46c. *Myxine* (Cyclostomata). Abb. 46d. *Salmo.* Abb. 46e. *Echinus.*

Abb. 46a—e. *Schemata von Tieren, welche dem Darm nur kleine Stücke überliefern.* Erster Untertypus: Glatt durchlaufende Darmformen, ohne nennenswerte Ausstülpungen, ohne besondere Erweiterungsfähigkeit und ohne Vorverdauungsraum. (G. C. Hirsch.)

kleinen Stücken überliefert werden (Kratzer und Partikelfresser); sie kann schließlich flüssig-breiartig sein (Sauger und Außenverdauer). Untersucht man unter dem Gesichtspunkt dieser Dreiteilung die Därme der Tiere, so ergeben sich verhältnismäßig deutliche Darmtypen; allerdings nur unter zwei Bedingungen: einmal, daß man Spongien, Coelenteraten und Plathelminthen außer Betrachtung läßt, und daß man ferner den vererbten Bauplan als Gegenspieler der Funktion im Auge behält.

Den ersten *Darmtypus des Schlingers* haben wir auf S. 42f besprochen: es ergab sich, daß hier typisch ein Vorverdauungsraum gebildet wird, der in komplizierten Fällen deutlich gegen den folgenden Verdauungsraum abgeschlossen ist (Abb. 32, 33, 34).

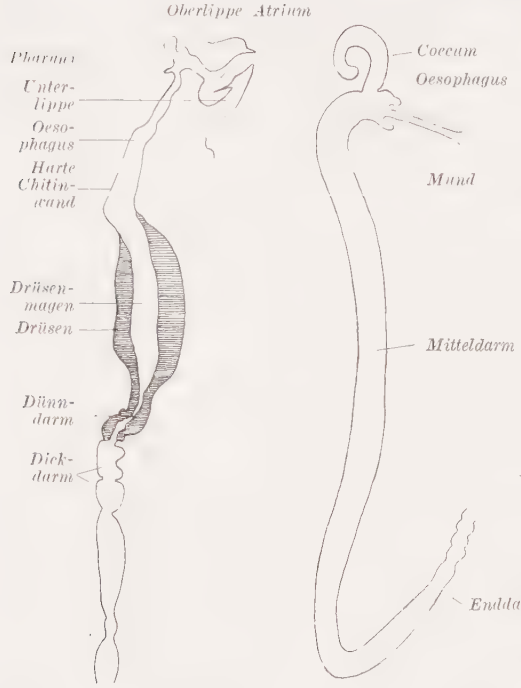


Abb. 47a. *Cyclops* (Copepode). Abb. 47b. *Daphnia*.

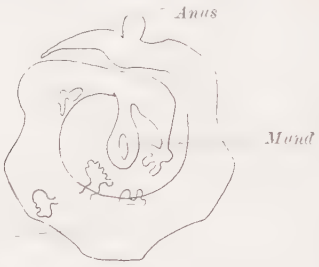


Abb. 47c. *Antedon* (Crinoide).

Abb. 47d. *Pedicellina* (Bryozoe).

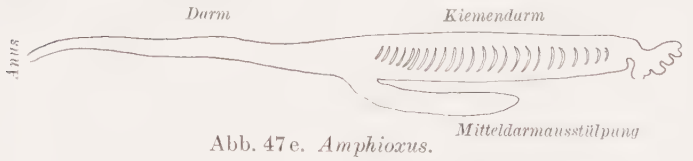


Abb. 47e. *Amphioxus*.

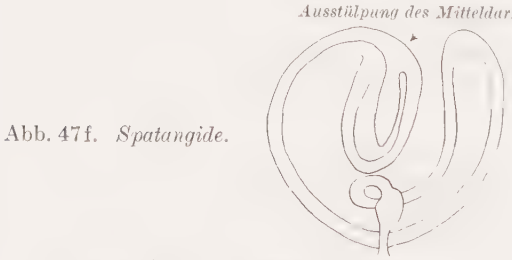


Abb. 47f. *Spatangide*.

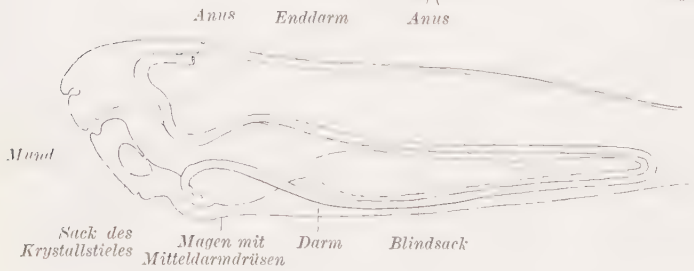


Abb. 47g. *Teredo navalis*.

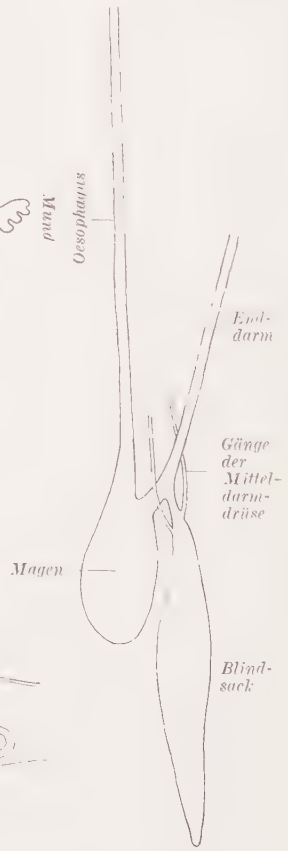


Abb. 47h. *Loligo*.

Abb. 47a—h. *Weitere Beispiele von Därmen der Partikelfresser und Kratzer*, die also dem Darm nur kleine Stücke übergeben. *Zweiter Untertypus:* Gerade gestreckte Därme, ohne Vorverdauungsraum, aber mit (meist unpaaren) Ausstülpungen, in denen wohl zumeist die kleinen Nahrungsstücke eindringen können und verdaut werden. (G. C. Hirsch.)

Der zweite Fall: **Übergabe kleiner Nahrungsstücke an den Darm durch Kratzer und Partikelfresser** läßt (im Gegensatz zu den meisten Schlingern und den Saugern) lange, schlanke Darmformen erkennen; ein abgegrenzter Vorverdauungsraum wird *nicht* gebildet. Verwandte Formen machen uns dies deutlich: in Abb. 45 sind zwei Schneckendärme: von einem Schlinger und einem Kratzer einander gegenübergestellt; der Unterschied im Bau des Vorderdarmes ist zurückzuführen auf die verschiedene Größe der zugeführten Nahrung.

Die Fülle der Darmformen bei Kratzern und Partikelfressern läßt (ähnlich wie bei den Schlingern) zwei Untertypen verschiedener Differenzierung erkennen. Der *erste Untertypus* einfacher Organisation wird gebildet durch ein Rohr, das gerade oder gewunden verläuft (Abb. 46), ohne besondere Anhänge. Dieser Untertypus gleicht zunächst dem ersten Untertypus der Schlinger (Abb. 31); ein Vergleich aber — besonders mit Sagitta (Abb. 31a) — lehrt, daß naturgemäß bei den Kratzern und Detritusfressern der Darm nicht in dem Maße ausdehnbar ist wie bei den Schlingern; ferner ist in Abb. 31b Sipunculus dargestellt, der wohl niemals ganz große Beute aufnimmt, sondern mittelgroße, dessen typische Einordnung darum schwierig ist. — Das Fehlen eines besonders entwickelten Vorverdauungsraumes ist bei einem Vergleich zwischen Salmo (Abb. 46d) mit den verwandten Schlingern Esox und Lophius (Abb. 34a und d) deutlich.

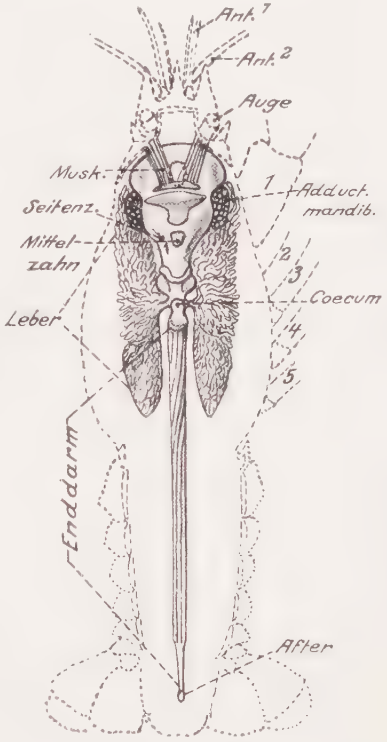


Abb. 48. *Astacus fluviatilis*, *Darm* von dorsal gesehen. (Aus Bütschli-Blochmann, 1924.)

Der *zweite Untertypus* — der am häufigsten ist — läßt am geraden, nicht erweiterungsfähigen Rohr allerlei Coeca erkennen (Abb. 47). Soweit uns dies bekannt ist, treten die kleinen Nahrungsstücke dieser Kratzer und Partikelesser meist in diese Coeca ein. Was aber diese Därme unterscheidet von den Schlingern der Abb. 33, die ihnen auf den ersten Blick ähneln, das ist wieder der Mangel eines Vorverdauungsraumes. Betrachten wir die Därme der Abb. 33 und 34 vom Vorverdauungsraum ab, betrachten wir also nur diejenigen Darmteile, denen zerdaute kleine Nahrungsteile vom Vorverdauungsraum übergeben werden: dann ist die Ähnlichkeit zwischen den Därmen bei Schlingern und Partikelfresser-Kratzern deutlich. Daraus ergibt sich, daß die Bildung des Vorverdauungsraumes das wesentliche Kennzeichen des Schlingers ist.

Solche blind endenden Ausstülpungen in größerer Zahl führen schließlich zur Bildung von „*Mitteldarmdrüsen*". Sie sezernieren in allen Fällen, wahrscheinlich deponieren sie auch alle; ihre weitere Bedeutung aber schwankt. In den allgemeinsten Fällen dienen sie gleichzeitig der Aufnahme, Verdauung und Resorption der Partikel, welche im Vorverdauungsraume bei Schlingern entstehen (Abb. 32) oder bei Partikelesser-Kratzern gleich in den Darm gelangen. Diese Partikel können häufig in den engen Lumina phagozytiert werden (s. S. 70). — In weiteren Fällen spezialisiert sich die Bedeutung der Ausstülpungen auf die

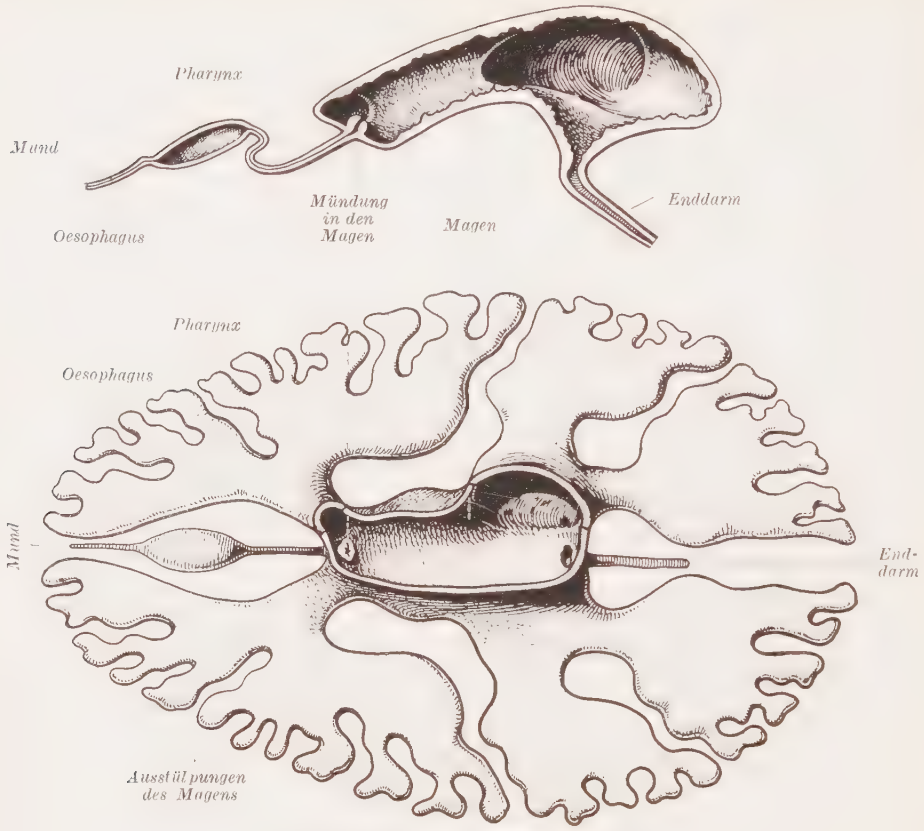


Abb. 49a und b. *Argas* (Zecke).

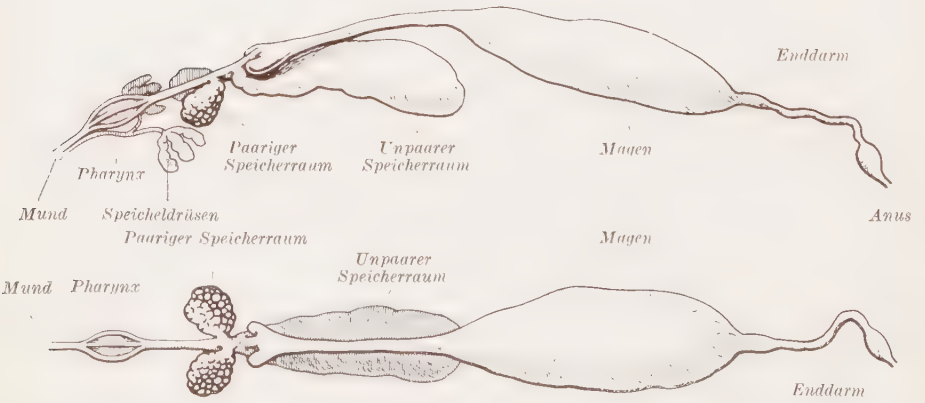


Abb. 49c und d. *Culex*.

Abb. 49a—d. *Zwei Beispiele von Speicherräumen bei Saugern*, die dem Aufnehmen der großen, mit einem Male einströmenden Blutmenge dienen. — Abb. 49a und b: *Argas* (Zecke), a im Medianschnitt von links gesehen; b von dorsal gesehen, der Mitteldarm dorsal aufgeschnitten. Die großen verzweigten Coeca dienen als Speicher. — Abb. 49c—d: *Culex*. c von links, d von dorsal gesehen. Abgesehen vom großen Magen sind noch drei Speicherräume für Blut ausgebildet. (Entworfen durch G. C. Hirsch und J. Prijs, teilweise im Anschluß an E. Martini, 1923.)

Sekretion (z. B. bei den Cephalopoden: Loligo, Abb. 47h). — Wahrscheinlich erfüllen aber alle diese „Leberschläuche" durch ihre bedeutende Oberfläche nach der Leibeshöhle zu noch eine andere Funktion: nicht überall finden wir ein gut ausgebildetes Blutgefäßsystem; vielleicht steht das Blindsacksystem der Asteriden und dendrocoelen Strudelwürmer, der Krebse und Insekten ebenso wie die Windungen des Darmes bei vielen Echinodermen in Beziehung zur Stoffverteilung (Aphrodite)? Vielleicht dient die Mitteldarmdrüse der Gastropoden mit zur Ernährung der eingebetteten Zwitterdrüse[1]). Wieder andere Beziehungen ergeben sich bei Malakostraken-Krebsen (Abb. 48): fast der gesamte Mitteldarm besteht aus Blindschläuchen, während der chitinisierte Vorderdarm vom chitinisierten Enddarm nur durch eine schmale Brücke getrennt ist; hierdurch wird erreicht, daß die resorbierenden Mitteldarmdrüsen aus dem Kaumagen nur Partikel erhalten, während die Filtrierrückstände unmittelbar dem Enddarm übergeben werden (H. J. Jordan).

Därme, die nur Flüssigkeiten empfangen oder breiartige Substanzen, finden wir bei den Saugern und Außenverdauern. Bei den Tieren mit Außenverdauung haben wir einen Ausdruck dieser besonderen Nahrungszerkleinerung in der Darmform nicht finden können; jedenfalls sind keine extremen, ins Auge fallenden Einrichtungen getroffen. Bei den *Saugern* dagegen fällt Eines wenigstens auf (Abb. 49): die häufige Ausbildung von großen Aussackungen und weitem Lumen (Gegensatz zu der engen Mitteldarmdrüse), welche dem Speichern des schnell aufgenommenen Blutes dienen (Blutmenge, s. S. 36). Außer den in Abb. 49 dargestellten Saugern sei hingewiesen auf die Lepidopteren, Tabaniden, Hirudineen und auf Ichthyotomus unter den Anneliden.

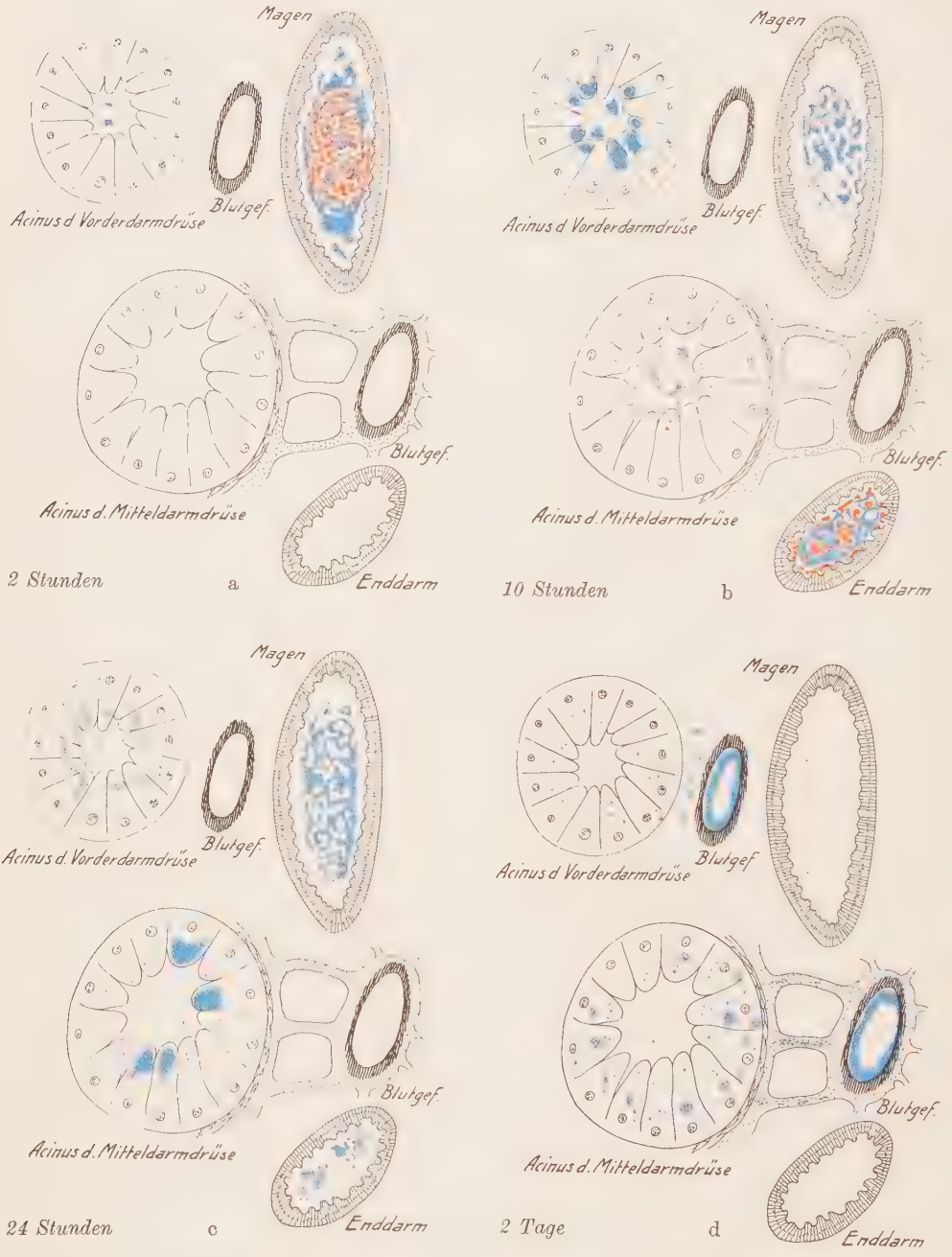
II. Die Intraplasmatische Verdauung[2]).

Wir haben gesehen, wie bei den mikrophagen und makrophagen Tieren *schließlich* die Nahrung stets den resorbierenden Darmflächen in zerkleinerter Form als *Partikel* dargereicht wird. Doch kann die Größe derjenigen Nahrungsteile, welche daraufhin die Plasmaschicht passieren, sehr verschieden sein. Die beiden größten Extreme sind folgende: einmal können molekulär gelöste Stoffe in das Plasma aufgenommen werden, ein Vorgang, den G. C. Hirsch *Mollekelpermeation* genannt hat[2]); das andere Extrem ist die Aufnahme von Partikeln, die größer sind als 0,1 μ (S. 25); diesen letzten Vorgang nennt man seit langer Zeit *Phagocytose*. Zwischen beiden Extremen stehen natürlich zahlreiche Zwischenfälle [z. B. Kolloidpermeation[2])]. In allen Fällen werden die Partikel zertrümmert: in dem ersten Extrem (Mollekelpermeation) außerhalb des Protoplasmas durch sezernierte Fermente; in dem zweiten Extrem (Phagocytose) innerhalb des Protoplasmas durch Sekretion von Fermenten in Vakuolen hinein, welche das aufgenommene Particulum umgeben. Das Gemeinschaftliche zwischen beiden Vorgängen liegt dann weiter darin, daß in jedem Falle innerhalb der Zelle Veränderungen mit den in das Plasma aufgenommenen Stoffen stattfinden.

Es ist weiterhin allgemein bekannt, daß die höheren Tiere nicht imstande sind, durch die Darmwand Partikel von der angegebenen Größe aufzunehmen; nur

[1]) Deflandre, C.: Journ. de anat. et physiol. Paris Bd. 40, S. 73. 1904.

[2]) Eine genauere Übersicht gibt G. C. Hirsch: Probleme der intraplasmatischen Verdauung. Ihre Beziehungen zur Resorption, Diffusion, Nahrungsaufnahme, Darmbau und Nahrungswahl bei den Metazoen. Zeitschr. f. vergl. Physiol. Bd. 3, S. 183. 1925. — Hirsch, G. C.: Einige Fragen der intraplasmatischen Verdauung. Verhandl. d. dtsch. zool. Ges. 1925 (Zool. Anz.). — Hirsch, G. C.: Permeatie en intraplasmatische stofverwerking. Tijdschr. d. Nederlandsch Dierkundige Vereeniging (2) Bd. 20. 1926.



bei saugenden jungen Mäusen ist im letzten Jahre gefunden[1]), daß sie vielleicht kleine Tuschepartikel in das Darmplasma aufnehmen (vgl. S. 70) können.

[1]) Möllendorff, W. v.: Einschaltung des Farbstofftransportes in die Resorption bei Tieren verschiedenen Lebensalters. Zeitschr. f. wiss. Biol., Abt. B: Zeitschr. f. Zellforsch. u. mikroskop. Anat. Bd. 2, S. 130. 1925.

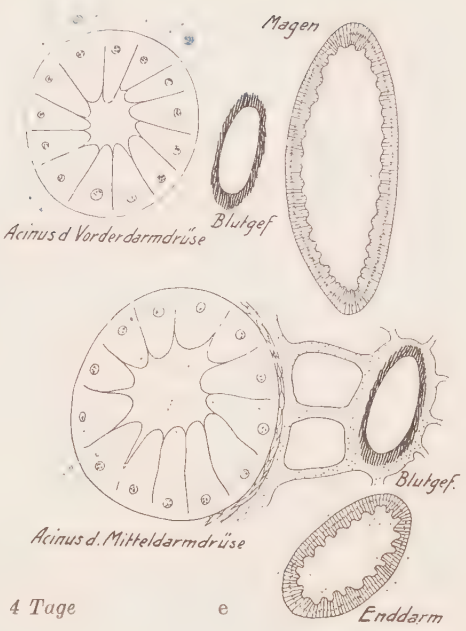


Abb. 50a—e. Schemata zur vergleichenden Darstellung des Weges, den Eisen (blau) und Carmin (rot) durch den Körper der Schnecke Murex trunculus nehmen. Zugleich Darstellung der Methode, um bei auch phagocytierenden Tieren das Verhältnis der Phagocytose zur Kolloidpermeation zu schätzen. (Aus G. C. Hirsch, 1924.)

Andererseits ist von den Spongien, vielen Turbellarien und einigen Coelenterata bekannt, daß sie sich beinahe ausschließlich durch Partikelaufnahme und intraplasmatischen Abbau dieser Partikel ernähren.

Dadurch entsteht die erste Frage: **in welchem Verhältnis steht die Mollekelpermeation zur Phagocytose** in den verschiedenen Tiergruppen? Dies ist eine Frage, die bisher noch keineswegs systematisch erforscht worden ist. Man kann diese Frage auch nur dann exakt beantworten, wenn man bei einem Tiere imstande ist, den Darm herauszunehmen und im überlebenden Zustande den Durchtritt verschieden großer Stoffe zu beobachten. Ist dies nicht möglich, dann sind doch immerhin einige Wege zur Schätzung des Verhältnisses Mollekelpermeation zur Phagocytose möglich: so sind Eisen- und Carmin-Partikel gleichzeitig verfüttert worden[1]) (Abb. 50). Ferner kann auch die Kraft der extraplasmatisch und intraplasmatisch wirksamen Fermente gegeneinander abgeschätzt werden.

Eine vorläufige Schätzung des dargelegten Verhältnisses läßt etwa folgende Reihe erkennen.

1. *Vor allem oder ausschließlich durch Phagocytose ernähren sich* z. B. die Spongien[2]) (Abb. 20 und 51). Fermente im Plasma wurden schon früher durch Extrakte nachgewiesen. Daneben könnte wohl Diffusion gelöster Nahrungsstoffe eine Rolle spielen. — Nach einer neueren Untersuchung[3]) soll Planaria dorotocephala keinen Eiweißabbau im Darmlumen besitzen; die aufgenommenen Leberstücke werden hier offenbar nur mechanisch zerwalkt und dann phagocytiert.

[1]) Hirsch, G. C.: Der Weg des resorbierten Eisens und des phagocytierten Carmins bei Murex trunculus. Zeitschr. f. wiss. Biol., Abt. C: Zeitschr. f. vergl. Physiol. Bd. 2, S. 1. 1924.

[2]) Trigt, H. v.: Contribution to the physiologie of the freshwater Sponges (Spongilidae). Tijdschr. d. Nederlandsch Dierkund. Vereeniging (2) Bd. 17, S. 1. 1919.

[3]) Willier, B. H., L. H. Hyman and S. A. Rifenburgh: A histochemical study of intracellular digestion in triclad worms. Journ. of morphol. a. physiol. Bd. 40, S. 299. 1925.

2. *Vorwiegend mittels der Phagocytose* scheint sich Hydra zu ernähren[1,2]) (Abb. 56, 57), vermutlich auch die meisten Actinien[3]) (Abb 52b). Bei den meisten

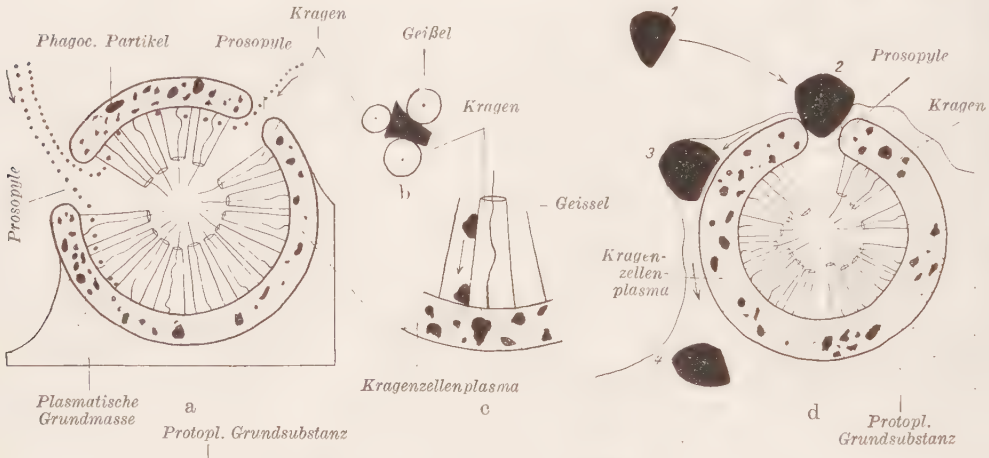


Abb. 51a—e. *Phagocytose bei Spongilla* (Süßwasserschwamm). Halbschematische Zeichnungen nach dem lebenden Tier, teilweise unter der Ölimmersion gesehen. — Abb. 51a: Eine Geißelkammer im Querschnitt mit zwei Prosopylen. Die Geißeln verursachen einen Wasserstrom in die Prosopyle hinein und zu einer Apopyle heraus, die etwa nach dem Beschauer zu in der Geißelkammerwand liegt. Mechanik: Die Geißeln stoßen das Wasser von der Zelle fort zur Apopyle zu. Dadurch gleitet das Wasser an den „Kragen" vorbei, welche die Partikel auffangen (vgl. Abb. 20). — Abb. 51b: Drei „Kragen" von der Geißelkammer aus gesehen: Transport eines Nahrungsbrockens gemeinschaftlich durch die drei Kragen basalwärts. — Abb. 51c: Transport an der Außenwand des Kragens zum Plasma der Kragenzellen in der Pfeilrichtung. Erste Phagocytose durch das Plasma der Kragenzellen. — Abb. 51d: Die Prosopyle wird durch einen großen Nahrungsballen verstopft. Dessen Weg ist durch die Ziffern *1—4* wiedergegeben: die protoplasmatische Grundmasse phagocytiert den Nahrungsbrocken und transportiert ihn längs der Geißelkammerwand nach innen. — Abb. 51e: Carminfütterung: erste Phagocytose im Plasma der Kragenzellen. Abgabe der Carminstücke an die plasmatische Grundsubstanz; hier zweite Phagocytose. Schließlich dritte Phagocytose in den Amöbocyten. (Nach v. Trigt 1919, aus G. C. Hirsch 1925.)

[1]) Beutler, R.: Experimentelle Untersuchungen über Hydra. Zeitschr. f. wiss. Biol., Abt. C: Zeitschr. f. vergl. Physiol. Bd. 1, S. 1. 1924.

[2]) Meyer-Bodansky: Comp. studies of digestion. Amer. journ. of physiol. Bd. 67, S. 547. 1924.

[3]) Boschma, H. (Over het voedsel der Rifkorallen; Kon. acad. v. wetensch., afd. natuurk. Bd. 35. 1926) fand übrigens, daß Actinien, die in Symbiose mit Zooxanthellen leben, doch stets auch tierische Beute aufnehmen; nur im Hunger leben sie vor allem von Zooxanthellen.

bekannten Tricladen, Acoelen und lecitophoren Rhabdocoelen soll ebenso die Phagocytose bei weitem überwiegen[1]). Das gleiche ist jetzt mit größerer Sicherheit bei Teredo festgestellt: im Magensafte fand sich wohl eine Amylase, aber keine Cellulase[2]); ergänzend fand aber F. A. Potts[3]), daß Teredo eine starke intraplasmatische Verdauung der abgeraspelten Holzstückchen besitzt (Abb. 52a), von denen sich dieses Tier vor allem ernährt. Bei den Muscheln[4]) Mya und Ostrea findet sich nur im Krystallstiel (S. 92) Ferment; der ganze andere Abbau der Nahrung findet intraplasmatisch statt: durch Wanderzellen (!) und Zellen der Mitteldarmdrüse. — Die blutsaugende Milbe Liponyssus besitzt weiterhin die Fähigkeit, die roten Blutkörperchen des eingesogenen Wirtsblutes zu phagocy-

Abb. 52a und b. Zwei weitere *Beispiele für die Phagocytose bei Metazoen.* — Abb. 52a: *Mitteldarmdrüse von Teredo navalis.* Die Zellen sind teilweise zu einem Syncytium zusammengeflossen; teilweise schnüren sich „Phagocyten" ab. Anfangsstadien der intraplasmatischen Verdauung abgeraspelter Holzstückchen. (Nach Potts 1923, aus G. C. Hirsch 1925.) — Abb. 52b: Ein *Septum von Sagartia troglodytes* (Actinie), 6 Stunden nach Fütterung mit einem Gemisch von Fischmuskeln und zerriebenem Carmin. Fixiert mit Sublimat-Eisessig, gefärbt mit Pikrinsäure. (Aus G. C. Hirsch 1925.)

tieren[5]), welche dann intraplasmatisch abgebaut werden; daneben soll auch eine Resorption des Blutplasmas vorkommen.

3. Die *extraplasmatische Darmverdauung überwiegt* dann bei weitaus den meisten Tieren. Das ist wahrscheinlichgemacht bei Murex[6]) (Abb. 50 und 53), bei Helix[7]),

[1]) Westblad, E.: Verdauung und Exkretion bei Turbellarien. Lunds univ. arsksr. N. F. 2, Bd. 18. 1923.

[2]) Harrington, C. R.: Physiology of the ship-worm Teredo. Biochem. journ. Bd. 15, S. 736. 1921.

[3]) Potts, F. A.: The structure and function of the liver of Teredo. Proc. of the Cambr. philos. soc. Bd. 1, S. 1. 1923.

[4]) Letzte Untersuchungen: C. M. Yonge: Mech. of feeding, digestion and assim. of Mya. Brit. journ. of exp. biol. Bd. 1, S. 50. 1923. — C. M. Yonge: Structure and physiology of the organs of feeding and digestion in Ostrea. Journ. of marine biol. assoc. Bd. 15, S. 340. 1926.

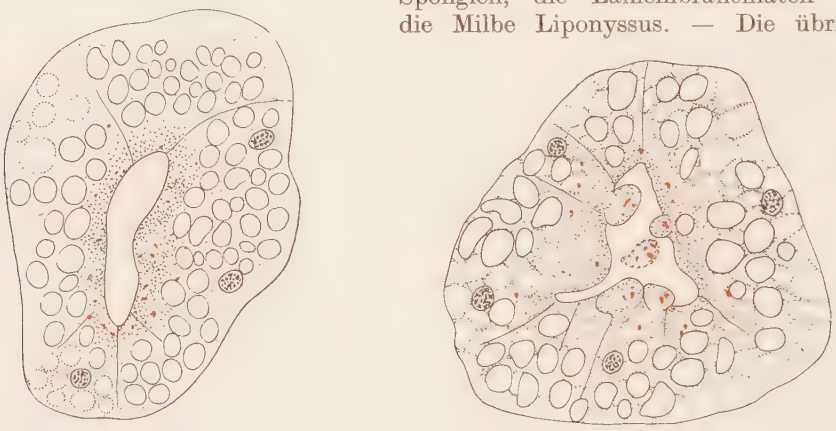
[5]) Reichenow, E.: Digestion intracellular en an Acaro. Bol. R. Soc. Esp. Hist. Natural. Bd. 18. S. 258. — Reichenow, E.: Hämacoccidien der Eidechsen. Arch. f. Protistenkunde Bd. 42, S. 186. 1921; Bd. 45. 1922.

[6]) Hirsch, G. C., 1924: Zitiert auf S. 67.

[7]) Jordan, H. J.: Phagocytose und Resorption bei Helix. Arch. néerland. de physiol. de l'homme et des anim. Bd. 2, S. 471. 1918.

Limnaea[1]) (Abb. 55) und schließlich bei Seesternen[2]). Saugende Mäuse besitzen wohl noch die Fähigkeit, Tusche in das Plasma aufzunehmen; ältere Tiere aber nicht mehr[3]); dabei ist es übrigens nicht bekannt, in welcher Größe die Tuscheteile aufgenommen werden; es ist (nach W. v. Möllendorff) möglich, daß sie in kolloidaler Größe permeiren und dann zu Partikeln konzentriert werden.

Die zweite Beziehungsgruppe und damit das zweite Problem kann gesucht werden in dem **Verhältnis der Nahrungsaufnahme zur Phagocytose und des Darmbaues zur Phagocytose** bei denjenigen Tieren, die mit Sicherheit auch phagocytieren. Unter ihnen finden wir zunächst mikrophage Tiere (vgl. S. 25); der Typus der reinen Sauger (S. 35) kommt unter den phagocytierenden Mikrophagen nicht vor; es bleiben also nur die *Partikelfresser*. Zu ihnen gehören die Spongien, die Lamellibranchiaten und die Milbe Liponyssus. — Die übrigen



10 Stunden *4 Tage*
a b

Abb. 53a und b. *Mitteldarmdrüse von Murex trunculus*, nach Fütterung mit Carmin. (Fixierung in 6proz. Sublimatseewasser; Schnitte in Paraffin 5–10 μ; Färbung mit Pikrinsäure in Xylol.) — Abb. 53a: Carminkörner phagocytiert im freien, feingranulierten Zellende. Die Zellen bilden teilweise ein Syncytium, was aber in anderen Präparaten noch deutlicher war. — Abb. 53b: Die Zellgrenzen werden teilweise wiederhergestellt. Die Carminkörner werden in das Zellumen hinein wieder abgeschnürt. Entstehung des Zellkotes.

intraplasmatisch verdauenden Tiere sind makrophage Tiere (vgl. S. 36). Wir rechnen hierzu einmal den Typus der *Schlinger*: viele Gastropoden [z. B. Pleurobranchaea[4])] (Abb. 32 und 45), Asteriden (Abb. 25), Turbellarien und Actinien (Abb. 27). Andere intraplasmatisch verdauende Tiere gehören dem Typus der *Kratzer* an: z. B. Murex[5]) (Abb. 45), Teredo[6]) und Helix[7]), welche außerhalb des Körpers die große Nahrung mechanisch zerteilen. Es fehlen also unter den intraplasmatisch verdauenden Tieren die Sauger und zwei Typen der makrophagen Tiere: einmal die Kauer, welche im Munde oder Magen die Nahrung mechanisch und chemisch zerkleinern; und zweitens die Außen-

[1]) Peczenik, O.: Intracellulare Eiweißverdauung in der Mitteldarmdrüse von Limnaea. Zeitschr. f. wiss. Biol., Abt. C: Zeitschr. f. vergl. Physiol. Bd. 2, S. 215. 1925.

[2]) Heyde, H. C. v. d. u. H. A. P. C. Oomen: Sur l'existence, chez les Etoiles de mer, d'une digestion intracellulaire. Arch. internat. de physiol. Bd. 25, S. 41. 1924.

[3]) Möllendorff, W. v.: Zitiert auf S. 66.

[4]) Nach einer noch unveröffentlichten Untersuchung von G. C. Hirsch.

[5]) Hirsch, G. C.: Zitiert auf S. 67.

[6]) Potts, F. A.: Zitiert auf S. 69. [7]) Jordan, H. J., 1918: Zitiert auf S. 69.

verdauer, welche außerhalb des Mundes die Nahrung chemisch zerlegen. — Daraus ergibt sich, daß intraplasmatische Verdauung nur bei denjenigen Tieren zu beobachten ist, welche entweder nur kleine Nahrungsstücke aufnehmen, oder die Nahrung im Munde oder im Vordarm in kleine Stücke zerlegen. Tritt aber zu dieser Zerlegung noch ein weitgehender chemischer Abbau hinzu, so daß den Darmwänden fast ausschließlich tief abgebaute Nahrung geboten wird, dann finden wir auch bei diesen Tieren in der Regel nicht mehr die Fähigkeit der intraplasmatischen Verdauung.

Daraus wieder kann man schließen, daß intraplasmatische Verdauung nichts anderes ist als ein letztes Glied der bekannten Kette von Geschehnissen, die sich beim Nahrungserwerb stets abspielen muß: Nahrungsaufnahme in Körperhöhlen, Nahrungszerkleinerung, molekularer Abbau, Aufnahme in das Plasma [Permeation[1])]. Diese Kette muß sich überall abrollen. Nur der Ort, wo die Glieder der Kette sich abspielen, ist verschieden bei verschiedenen Tieren.

Wir wiesen schließlich schon oben (S. 63) auf die morphologische Beziehung eines sehr engen Darmbaues zur intraplasmatischen Verdauung[2]): enge Kanäle der Schwämme, starke Einengung des Magenraumes bei vielen Coelenteraten durch Kontraktion oder Septen, enge Mitteldarmschläuche bei den Mollusken, den Turbellarien und den Seesternen.

Als dritte Beziehungsgruppe läßt sich einiges über die **Beziehung der Phagocytose zur Nahrungswahl** sagen. Eine Nahrungswahl findet sich bei den Tieren mit intraplasmatischer Verdauung an zwei Stellen: Erstens kann durch die Darmzellen bereits vor dem Eintritt in das Protoplasma ausgewählt werden: Hydra phagocytiert Stärkekörner nur in Verbindung mit Eiweiß[3]), Ostrea nimmt nur wenig reine Tusche auf[4]), Limnaea überhaupt nicht[5]). — In anderen Fällen wird jedenfalls durch die phagocytierenden Zellen selbst im Plasma unterschieden, ob ein Stoff verdaulich ist oder nicht. So wirft Murex 4 Tage nach Nahrungsaufnahme das phagocytierte Carmin wieder heraus[6]) (Abb. 50 und 53); bei Hydra und bei den Planarien treten unverdauliche Partikel nicht in das Ektoderm über[7]).

Die interessantesten Probleme stellt aber natürlich der **Abbau und Wiederaufbau der Partikel im Plasma** selbst dar. Diese Vorgänge rollen sich in einer bestimmten Reihenfolge ab. Es ist möglich, verschiedene Phasen des Ablaufes zu unterscheiden.

1. Der *Eintritt der Partikel in das Protoplasma.* Dieses Problem ist vom physico-chemischen Standpunkte aus durch Rhumbler[8]) behandelt. Wir halten es für sehr möglich, daß sich das Protoplasma in vielen Fällen der dort dargelegten Mechanik bedient. Daß aber durch eine solche Mechanik der Vorgang bereits restlos erklärt wäre, müssen wir bestreiten; und zwar aus folgenden zwei Gründen: einmal ist an keiner lebenden Darmzelle eines Metazoen ein amöboides Umfließen der Nahrungspartikel gesehen worden, selbst in den Fällen,

[1]) Hirsch, G. C.: Zitiert auf S. 65.
[2]) Jordan, H. J. u. H. Begemann: Die Bedeutung des Darmes bei Helix pomatia. Zool. Jahrb., Abt. f. Physiol. Bd. 38, S. 565. 1921.
[3]) Beutler, R.: Zitiert auf S. 68.
[4]) Vonk, H. J.: Verdauungsphagocytose bei den Austern. Zeitschr. f. wiss. Biol., Abt. C: Zeitschr. f. vergl. Physiol. Bd. 1, S. 607. 1924.
[5]) Peczenik, O.: Zitiert auf S. 70. [6]) Hirsch, G. C.: Zitiert auf S. 67.
[7]) Beutler, R.: Zitiert auf S. 68.
[8]) Rhumbler, L.: Protoplasma als physiologisches System. Ergebn. d. Physiol. Bd. 15. 1914.

wo die lebende Zelle mit der Ölimmersion betrachtet wurde [van Trigt[1]); R. Beutler[2]); O. Peczenik[3])]. Nur in zwei Fällen wird von einer solchen „Umarmung" der Nahrungspartikel gesprochen: bei der Schnecke Caliphylla[4]) und bei Planaria dorotocephala[5]). In beiden Fällen sind aber nicht lebende Zellen untersucht worden, sondern nur fixierte Schnitte, die gerade bei diesen außerordentlich labilen Zellen leicht Täuschungsbilder hervorrufen können. — Der weitere Grund gegen die Annahme der restlosen Erklärung durch die Rhumblersche Mechanik ist die Fähigkeit vieler phagocytierender Darmzellen, eine Auswahl unter den Partikeln im Darmlumen selbst vorzunehmen (S. 71).

In einem interessanten Zusammenhange zum Eintritt der Partikel in das Protoplasma steht ferner die Bildung von Syncytien. Das ist beobachtet bei

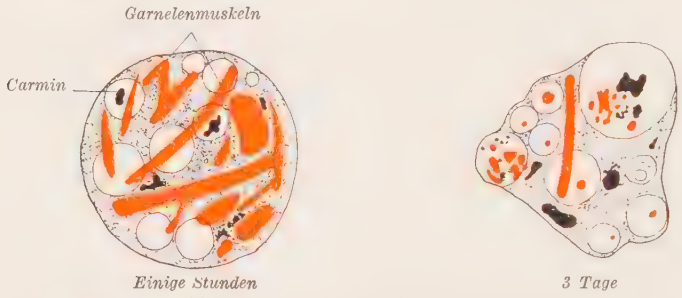


Abb. 54a. *Dendrocoelum (Turbellarie).*

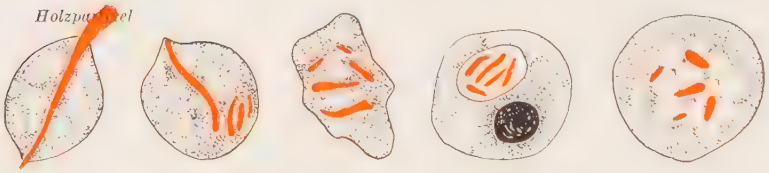


Abb. 54b. *Teredo navalis, Mitteldarmdrüse.*

Abb. 54a und b. Zwei Beispiele für die Tatsache, daß in vielen Fällen in dem Anfangsstadium die phagocytierten verdaulichen *Partikel ohne Nahrungsvakuole* im Plasma liegen. Die Reihe der Stadien bei Teredo ist künstlich; es liegt keine Stufenuntersuchung vor. (Dendrocoelum: nach Westblad 1923; Teredo: nach Potts 1923; beides aus G. C. Hirsch 1925.)

Teredo[6]) (Abb. 52a), bei Murex[7]) (Abb. 52a), bei Ostrea[8]) und bei Ctenotophoren[9]). In einigen Fällen ist gesehen worden, daß die Zellgrenzen sich später wiederherstellten[10. 9]) (Abb. 53b). Das ist wichtig für die Auffassung des Metazoenkörpers.

2. Das aufgenommene Particulum liegt in weitaus den meisten Fällen zunächst *direkt vom Plasma umgeben in der Zelle.* Das gilt in erster Linie für die unverdaulichen Partikel [Murex (Abb. 53a), Helix[11]), Sagartia (Abb. 52b), Spon-

[1]) Trigt, H. v.: Zitiert auf S. 67.
[2]) Beutler, R.: Zitiert auf S. 68. [3]) Peczenik, O.: Zitiert auf S. 70.
[4]) Brüel, L.: Geschlechts- und Verdauungsorgane von Caliphylla. Habilitationsschrift Halle 1904.
[5]) Willier, B. H., L. H. Hyman u. S. A. Rifenburgh: Zitiert auf S. 67.
[6]) Potts, F. A.: Zitiert auf S. 69. [7]) Hirsch, G. C.: Zitiert auf S. 67.
[8]) Yonge, C. M.: Structure and physiology of the organs of feeding and digestion in Ostrea. Journ. of the marine biol. assoc. Bd. 14. 1926. Abb. 11.
[9]) Krumbach, Th.: Ctenophora. Handb. d. Zool. Bd. I. 1925.
[10]) Hirsch, G. C.: Zitiert auf S. 67.
[11]) Jordan, H. J.: Zitiert auf S. 69.

gilla (Abb. 51)], ist aber auch bei verdaulichen Partikeln im Plasma von Dendrocoelum (Abb. 54a), Teredo (Abb. 52a und 54b), Spongilla (Abb. 51) und Hydra gesehen worden. Nur die neueste und genaue Untersuchung von Willier, Hyman und Rifenburgh[1]) (Abb. 58 u. 59) gibt dieses Stadium bei Planaria dorotocephala nicht an: die Untersucher führen das darauf zurück, daß stets gleichzeitig mit den Partikeln Darmflüssigkeitsmengen mit in das Protoplasma aufgenommen werden.

3. Das folgende Stadium besteht in der *Bildung eines Flüssigkeitsmantels um das aufgenommene Particulum* (Abb. 54, 55, 57). Die alte Meinung[2]), daß

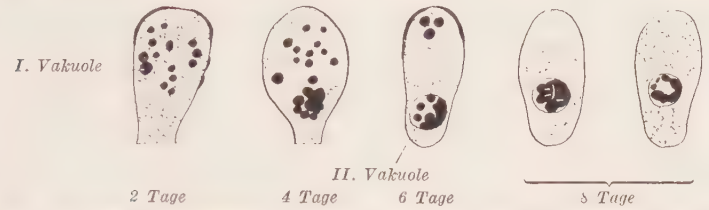


Abb. 55. *Limnaea* (Süßwasserschnecke); einzelne Zellen der zerzupften *Mitteldarmdrüse* nach Fütterung eines Gemisches von Tusche und Eiweiß; keine genaue Stufenuntersuchung. (Nach O. Peczenik 1925, aus G. C. Hirsch 1925.)

bei Planaria bereits vorhandene kleine Nahrungsbläschen zu einer Vakuole verschmelzen, ist neuerdings von Westblad und Willier usw. widerlegt worden.

Unverdauliche Nahrungskörper (Abb. 51e, 52b und 53) und Fett (Abb. 56) werden nicht von einer Verdauungsvakuole umgeben.

Was nun speziell innerhalb einer Verdauungsvakuole geschieht, das ist nur in wenigen Fällen genauer beobachtet. So konnte R. Beutler (1924) in einem

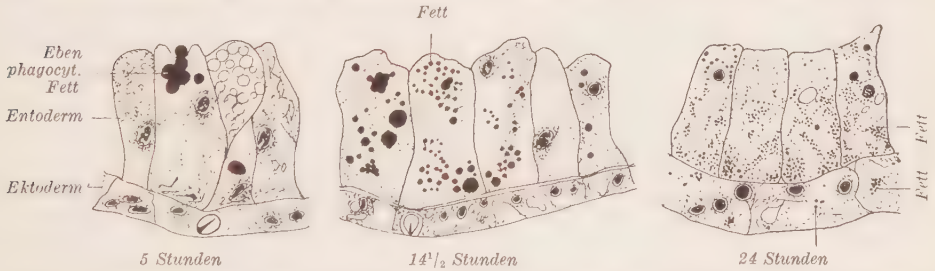


Abb. 56. Durchschnitte durch die Körperwand von *Hydra* nach *Ölinjektion* in den Magen. Fixation nach Flemming in den angegebenen Stunden nach der Nahrungsinjektion. Darstellung der allmählichen Aufteilung der Fetttropfen nach Phagocytose und deren Verteilung im Körper. (Nach R. Beutler 1924 aus G. C. Hirsch 1925.)

ansprechenden Reihenversuche (Abb. 56) zeigen, wie die aufgenommenen Fettpartikel bis zu 24 Stunden immer kleiner werden — gerade im Gegensatz zu der Fettresorption bei den Wirbeltieren, bei denen die Fetttropfen zuerst außerordentlich klein im Protoplasma erscheinen, um dann später je länger, je größer zu werden. — Auch die Aufnahme und Verarbeitung von

[1]) Willier, Hyman u. Rifenburgh: Zitiert auf S. 67.

[2]) Saint-Hilaire, C.: Intracelluläre Verdauung in den Darmzellen der Planarien. Zeitschr. f. allg. Physiol. Bd. 11, S. 177. 1910. — Saint-Hilaire, C.: Phagocytose der Dotterkörner bei Leukocyten im Darm der Turbellarien und Protozoen. Zool. Jahrb., Abt. f. Physiol. Bd. 34. 1914. — Saint-Hilaire, C.: Veränderung der Dotterkörner der Amphibien bei intrac. Verdauung. Ebenda Bd. 34, S. 107. 1914.

einem Gemisch Ruß mit Gelatine wurde bei Hydra in 4 Stufen verfolgt (Abb. 57): es fand in der Vakuole eine deutliche Konzentration der Rußpartikel statt. — Ein Zusammenfließen mehrerer Vakuolen zu einer einzigen zeigt Abb. 55.

Die beste Untersuchung über den weiteren Ablauf der intraplasmatischen Vorgänge ist 1925 von Willier, Hyman und Rifenburgh veröffentlicht. Hier wurden in 38 verschiedenen Zeitabschnitten nach der Fütterung die Tiere getötet; auf diesem Wege ist eine relativ genaue Stufenuntersuchung entstanden, die denn auch deutliche Resultate geliefert hat. Zuerst besteht der Inhalt der

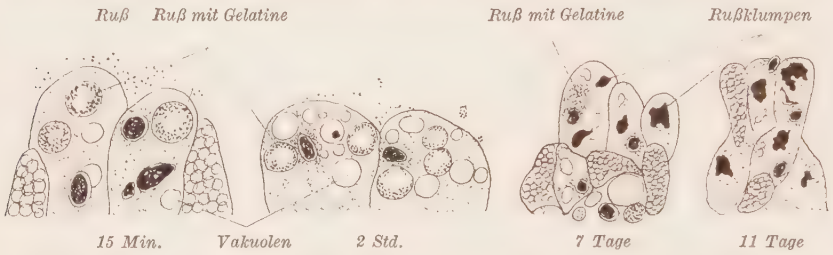


Abb. 57. *Hydra*, nach *Phagocytose* eines Gemisches von Ruß und Gelatine. Beobachtung der lebenden Zellen in den angegebenen Stunden nach der Aufnahme. (Nach R. Beutler 1924 aus G. C. Hirsch 1925.)

Vakuolen aus Leberstücken (Abb. 58 a), welche noch genau die Färbbarkeit und chemischen Reaktionen der frischen Leber geben. Dann beginnt eine Verdichtung des Lebermaterials zu einer sog. „Körnerkugel" (Abb. 58 b): die Leberzellgrenzen verschwinden, das Leber-Protoplasma wird granulär, die Kerne zerfallen langsam in kleine Stückchen; Eiweißreaktionen sind positiv, Fettreaktionen negativ.

4. Das folgende Stadium zeichnet sich aus durch eine *wachsende Homogenität und Dichtigkeit* der phagocytierten Masse (Abb. 57), in einem Abnehmen

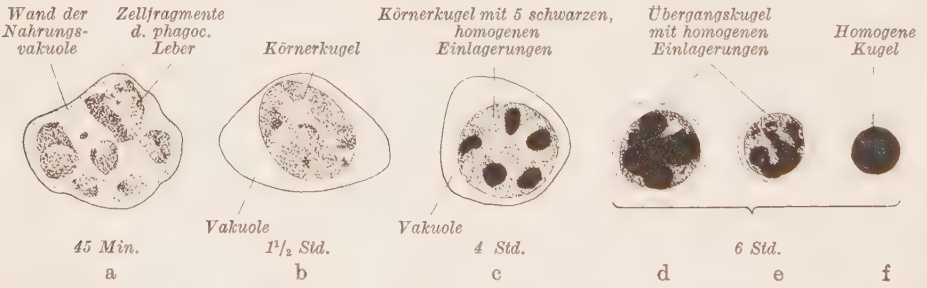


Abb. 58 a—f. Vorgänge in den einzeln gezeichneten *Nahrungsvakuolen* während der ersten 6 Stunden nach Fütterung bei Planaria dorotocephala: Einschmelzung und Verdichtung phagocytierter Leberstücke. (Sublimatfixierung, Färbung mit Eisenhämatoxylin.) Etwa 900×. (Nach Willier, Hyman and Rifenburgh, 1925.)

ihrer Größe und in einer wachsenden Färbbarkeit (Abb. 58 c—f bei Planaria). Hier wird stufenweise, im Durchgange durch mehrere „Übergangskugeln" (Abb. 58 d, e) eine einheitliche Masse erzeugt, welche „homogene Kugel" genannt wird. Diese liegt schließlich direkt vom Protoplasma umgeben in der Zelle (Abb. 58 f). Hier konnte an lebenden Zellen zerdrückter Würmer festgestellt werden, daß diese Kugeln homogen farblos durchscheinend und von gelatinöser Konsistenz sind; sie sind im wachsenden Maße färbbar mit Eosin und besonders mit Eisenhämatoxylin. Es ist also eine deutliche Veränderung der Farbenaffinität zu beobachten.

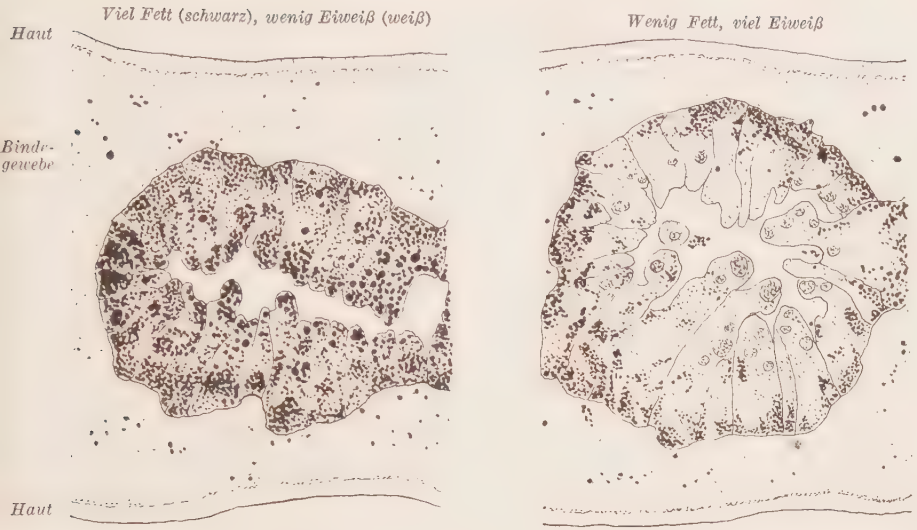


Abb. 59a—c. Planaria dorotocephala, Durchschnitte durch Haut, Bindegewebe und Darm in verschiedenen Stufen nach Hunger und Fütterung: Schwund des Fettes während der Verdauung, Umsatz des Eiweißes in Fett nach der Verdauung. Osmiumsäure-Bichromat ohne Färbung; 100mal vergrößert. (Nach Willier, Hyman, Rifenburgh, 1925.)

Diese letzte Umbildung geschieht bei Planaria zwischen 3 und 25 Stunden nach Nahrungsaufnahme mit einem quantitativen Höhepunkte bei 6 Stunden.

5. Diese homogenen Kugeln verschwinden nach dem 5. Tage. Von diesem Punkte aus gibt es nun zwei Möglichkeiten: einmal werden die verdichteten, homogenen Stoffe weiter intraplasmatisch verarbeitet, oder sie werden als unverdaulich aus der Zelle ausgestoßen. Wir verfolgen hier zuerst den ersten Weg. Die Umbildung ist am besten wieder von Willier usw. beobachtet. Das Schicksal des abgebauten Eiweiß war ein doppeltes: entweder es wurde in Form sehr kleiner, dicht gedrängter *Proteinkügelchen in der Zelle bewahrt*, Kügelchen, die man bisher für Sekretkörner gehalten hatte; oder das Eiweiß wurde zu Fett umgebildet. Diese Umbildung kann als die 6. Stufe unterschieden werden.

6. Bei Tieren, welche 5 Tage bis 6 Wochen gehungert haben (Abb. 59a), findet man in jedem Falle alle Darmzellen voll mit Fetttropfen (Sudan III, Osmium-Bichromat). Diese Fettmasse wird während der intraplasmatischen Verdauung langsam reduziert auf $^1/_3$ bis $^1/_5$ der Hungermenge. Die Fettmenge ist nach 6 bis

8 Stunden zurückgebildet bis auf einen schmalen Streifen an der Basis der Zelle (Abb. 59 b). Daraufhin beginnt der Fettstreifen wieder langsam zu wachsen in der Zeit von 12 Stunden bis zu 32 Tagen nach Fütterung (Abb. 59 c). Mit diesem Anwachsen stimmt überein ein langsames Verschwinden der homogenen Eiweißkugeln. Daraus schließen die Verfasser, daß die *Eiweißkugeln umgesetzt werden in Fett.* Das wird besonders deutlich nach Osmium-Bichromat-Fixierung und Malloryfärbung: dabei ist eine schmale Zone gelber Kugeln zu beobachten zwischen den typischen homogenen Eiweißkugeln und den basalwärts gelegenen Fetttropfen. Diese gelben Kugeln betrachten die Verfasser als *Übergangsstadien zwischen Eiweiß und Fett*: sie haben eine durchscheinende gelbe Farbe; sie geben keine Eiweiß- und keine Fettreaktionen. Kohlenhydratreaktionen nach Flükkigen und nach der Jodmethode waren negativ. Die Verfasser glauben also an eine Umsetzung des Eiweißes in Fett ohne Kohlenhydratzwischenstadium. — Für eine ähnliche intraplasmatische Umsetzung sprechen Versuche von C. M. Yonge[1]) an den Wanderzellen bei der Auster: Wanderzellen beladen sich im Magen mit eingestrudelten Fischerythrocyten, liegen 3 Stunden nach Fütterung im Magenepithel und lassen 6—10 Stunden nach Fütterung die Erythrocyten zerfallen in Fetttropfen.

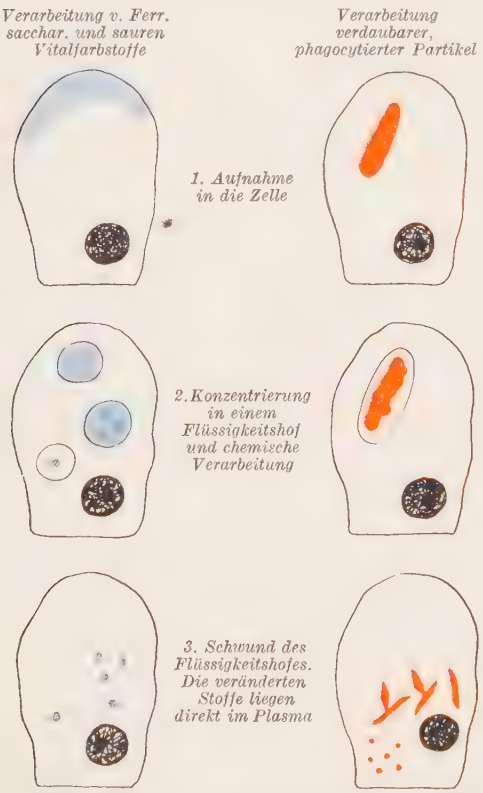


Abb. 60. Schemata zur Verdeutlichung des Vergleiches zwischen den mikroskopisch erkennbaren Vorgängen im Protoplasma nach der Permeation von: links kolloidalem Ferrum saccharatum oder kolloidalen Vitalfarbstoffen — rechts von verdaubaren, phagocytierten Partikeln.

7. Nahrungsreserve besteht bei Planaria in Eiweiß und Fett; Glykogen konnte nicht gefunden werden. Während des weiteren Hungerns bleibt das Bild der Zelle bis zu 6 Wochen das gleiche. Dann degenerieren die Zellen, und das Fett und Eiweiß werden schrittweise vermindert. Nach 12 Wochen Hungern verschwindet das Eiweiß, doch enthält das stark zurückgebildete Darmepithel noch immer ansehnliche Mengen Fett. — Bei Hydra (Abb. 56) wird das aufgenommene Fett auch im Entoderm abgelagert.

8. Eine Ausstoßung unverdaulicher Teile zeigt Abb. 53 b bei Murex nach 2 bis 4 Tagen. Beutler beobachtete dasselbe bei Hydra; und Reichenow[2]) sah das Ausstoßen der mit Nahrungsresten beladenen Zellen in das Darmlumen.

Dieses sind die Vorgänge, welche man bisher beobachtete nach Eintritt von Partikeln in das Protoplasma. Weitere Untersuchungen werden zeigen, daß

[1]) Yonge, C. M.: Structure and physiology of the organs of feeding and digestion in Ostrea. Journ. of the marine biol. assoc. Bd. 14, S. 346. 1926.

[2]) Reichenow, E.: Zitiert auf S. 69.

diese 6–7 Stadia noch lange nicht für eine tiefere Analyse ausreichen. Wir werden noch immer mehr Stadia unterscheiden müssen und werden auf diese Weise hoffentlich auch einen Einblick bekommen in die chemischen Vorgänge innerhalb der Zelle. Alle diese Vorgänge kann man dann unter der Bezeichnung „intraplasmatische Stoffverarbeitung" zusammenfügen.

Wie verhalten sich nun aber Stoffe, welche auch durch die Phasengrenze des Protoplasmas eintreten, die aber eine *kleinere Größe als die Partikel* besitzen? Es ist vor kurzem darauf hingewiesen worden[1]), daß die intraplasmatischen Vorgänge nach der Aufnahme von Ferrum sacchar. oder von sauren Vitalfarbstoffen sehr ähneln den eben dargelegten Vorgängen nach Aufnahme der größeren Partikel (Abb. 60)[2]). Ferrum sacchar. und diese Vitalfarbstoffe (Lithiumcarmin, Trypanblau) haben die Größe von Kolloiden (Submicronen: 0,1 μ bis 0,001 μ). Die weiteren Untersuchungen werden das Gemeinschaftliche und das Verschiedene beider Ablaufsreihen darzulegen haben.

Man kann auch die Molekelpermeation (soweit bekannt) heranziehen; es ergibt sich dann eine gewisse Übereinstimmung für die Permeation von Molekülen, von Kolloiden und von Partikeln. Das Gemeinsame ruht u. a. in dem Energieaufwande, den die Zelle für die Permeation nötig hat; das ist für die Molekelpermeation und die Kolloidpermeation bereits bekannt, für die Phagocytose hat Hyman[3]) einen erhöhten Sauerstoffverbrauch während der Darmphagocytose wahrscheinlichgemacht. Der zweite gemeinsame Punkt ist der, daß diese drei Permeationen nicht nach dem Fickschen Diffusionsgesetze verlaufen. Und schließlich kann man auf die ähnliche intraplasmatische Verarbeitung weisen; für dieses letzte Kriterium fehlen aber noch die Beweise nach der Permeation von Molekülen.

So ergibt sich, daß in den Fragestellungen über die intraplasmatische Verdauung eigentlich alles wirklich Beziehungsreiche noch gearbeitet werden muß. Das Interesse aber, das vor allem die Amerikaner und Engländer in den letzten Jahren an diesen Fragen gewonnen haben, läßt hoffen, daß bald mehr Licht auf diese Vorgänge innerhalb des Protoplasmas fällt.

III. Die Sekretion der Verdauungssäfte bei Wirbellosen.

1. Das allgemeine Vorkommen von sichtbaren Sekretelementen und sekretorischen Zellveränderungen in den Sekretzellen.

Zwei Beispiele für das Vorkommen von Sekretgranula bei *Protozoen* müssen genügen. Es handelt sich um die Abscheidung des Saftes der Verdauungsvakuolen. Prowazek[4]) färbte lebende Exemplare von Paramaecium mit Neutralrot. Er sah feinste Granula um die Vakuole auftreten, die hier eine

[1]) Hirsch, G. C.: Probleme der intraplasmatischen Verdauung. Zeitschr. f. wiss. Biol., Abt. C: Zeitschr. f. vergl. Physiol. Bd. 3, S. 200. 1925. — Hirsch, G. C.: Permeatie en intraplasmatische stofverwerking. Tijdschr. d. Nederlandsch Dierkundige Vereeniging (2) Bd. 20. 1926.

[2]) In den letzten Monaten fand G. C. Hirsch zusammen mit W. Buchmann, daß Lithiumcarmin dieselben Stadien nach der Permeation durchläuft, wie Abb. 60 für Eisen zeigt (Resorption in der Mitteldarmdrüse von Astacus; erscheint 1927 in der Zeitschr. f. vergl. Physiologie). — Dagegen konnte C. M. Yonge (Journ. of the marine biol. assoc. Bd. 14, S. 343. 1926) bei Ostrea das diffuse Anfangsstadium nicht finden.

[3]) Hyman, L. H., B. H. Willier and S. A. Rifenburgh: Resp. and histochem. investigation of the source of the increased metabolism after feeding. Journ. exper. Zool. Bd. 40, S. 473. 1924.

[4]) Prowazek, S.: Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd. 63, S. 187. 1897.

rote Zone bilden. Die Körnchen werden größer und deutlicher. Sie werden als die Träger der Enzyme angesehen. Nirenstein[1]) hat das Schicksal dieser Granula bei Paramaecium und Colpidium weiter verfolgt. Er sah, daß sie in die Verdauungsvakuole eindringen, daselbst quellen und sich schließlich auflösen. Zu dieser Zeit wird der Vakuoleninhalt alkalisch, und die Verdauung setzt ein; dadurch erhält die Meinung, daß die Granula die Träger des Enzyms sind, gute Begründung.

Bei *Hydra* werden in den Drüsenzellen Granula beschrieben, die sich durch besondere Färbbarkeit auszeichnen (z. B. mit Säurefuchsin, Eisenhämatoxylin). Sie lösen sich in Kochsalzlösungen von 10% auf und zeigen charakteristische Formveränderungen bei Behandlung mit Säure und Alkali. — Derartige Granula kommen innerhalb der Verdauungszellen wirbelloser Tiere in sehr mannigfaltiger Form allgemein vor: von den feinsten Körnchen bis zu großen Trauben regelmäßiger runder Kügelchen (Morula). Oft sind diese Sekretmassen ausgezeichnet durch Färbbarkeit, auch mit Kernfarbstoffen. Als Beispiel für feine Granula nennen wir die Drüsenzellen aus dem Mitteldarm von *Aphrodite aculeata*, von *Julus*[2]) und der *Gastropoden* (Abb. 63). Sehr große Verschiedenheit bezüglich des Aussehens der Sekretmassen finden wir bei den *Insekten*. Wieder ganz anderen Formen des geformten Sekretes begegnet man bei Schleim, z. B. in Speicheldrüsen (Helix pomatia); hier treten u. a. dicke Sekretfäden auf (Abb. 65).

Vom Entstehen und von der Auflösung der Granula wollen wir zunächst einige Beispiele beschreiben, wobei wir mit Absicht zunächst solche Tierarten wählen, bei denen noch keine Stufenuntersuchungen angestellt worden sind. Im basalen Teile der Drüsenzellen von *Lumbricus*, die zwischen den sog. „Resorptionszellen" liegen, sieht man ein stark mit Kernfarbstoffen färbbares Protoplasma. Darin entwickeln sich die gleichfalls färbbaren Granula, die durch Eisenhämatoxylin schwarz gefärbt werden[3]). Sie geben eine deutliche Millonsche Reaktion (Willem und Minne). Gegen die Zellfront hin wird die Zelle heller (unabhängig von irgendeinem gut definierten Ernährungszustande untersucht): die Granula liegen hier viel weniger dicht (Gurwitsch); auch soll nach der Zellfront zu die Färbbarkeit abnehmen (K. C. Schneider). Man zog daraus den Schluß, daß die Granula sich noch innerhalb der Zelle auflösen und so das eigentliche flüssige Sekret bilden.

Bei *Aphrodite aculeata*[4]) findet man stets verschiedene Stadien der Sekretion auf einem Schnitte nebeneinander. Allerdings wurde der Zusammenhang auch hier nur konstruiert (ohne Beweis). Erst wird das Protoplasma stark färbbar für Kernfarbstoffe. Die durch Färbung dunkle Plasmamasse teilt sich in Schollen; in einer dritten Gruppe von Zellen treten nunmehr erst einzelne, dann mehrere Kugeln auf, welche alle stark mit Hämatoxylin färbbar sind. Diese Plasmamasse verschwindet, je mehr die Kügelchen an Zahl zunehmen; endlich sehen wir nur Kugeln, die sich an der Spitze der Zelle anhäufen. Diese Spitze schwillt darauf kolbenförmig an. In manchen dieser Kolbenzellen ist die Körnertraube nicht mehr vollständig, sondern an Stelle von einzelnen Kügelchen sind Vakuolen sichtbar, deren Inhalt Gerinnsel erkennen läßt, so daß innerhalb der lebenden Zelle das Granulum sich in eine eiweißhaltige Flüssigkeit aufgelöst hat. Endlich finden wir reife Kolbenzellen, bei denen höchstens einzelne Kügelchen noch unaufgelöst vorhanden sind; der Rest der Traube besteht aus Vakuolen. In diesem Zustande finden wir öfters die ersten Anzeichen für die nun auftretende Abschnürung: der Kopf der Keule wird als Kugel abgeschnürt; nicht selten ist in einzelnen Zellen diese Kugel noch durch eine Brücke mit der eigentlichen Zelle verbunden.

[1]) Nierenstein: Zeitschr. f. allg. Physiol. Bd. 5. 1905 u. Bd. 10. 1909.
[2]) Randow, E.: Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd. 122, S. 562. 1924.
[3]) Gurwitsch, A.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 57, S. 184. 1901.
[4]) Jordan, H. J.: Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd. 78, S. 165. 1904.

Die Drüsenzellen von *Astacus fluviatilis*[1]) gehören zum Epithel der Mitteldarmcoeca („Mitteldarmdrüse"). Am blinden Ende befinden sich „Vegetationspunkte", wo junge, undifferenzierte Zellen vorhanden sind, die sich offenbar im Laufe des Wachstums nach der Mitte der Coeca zu zu aktiven Zellen differenzieren. Die unreifen Zellen, die auf dem Wege sind, um aktive Zellen zu werden, zeigen folgende Entwicklungsstadia: a) Der Kern ist groß, das Plasma hat deutlich den Kernfarbstoff angenommen. b) Es treten nun kleine Vakuolen auf, in Längsreihen, zwischen denen Fibrillen sich befinden („Sekretionsfibrillen" der Fibrillenzellen). c) In den Vakuolen werden kleinere und größere Granula mehr und mehr sichtbar, die auf Kosten des stark färbbaren Plasmas wachsen. d) Die Granula lösen sich auf, die Vakuolen wachsen und füllen sich mehr und mehr mit Saft, so daß schließlich durch Zusammenfluß je eine große Saftblase entsteht, die das Protoplasma verdrängt. e) Diese Saftblase, die die Zellfront völlig einnimmt, kann nun platzen und so ihren Inhalt in das Lumen entleeren; oder es kann die ganze Zelle abgestoßen werden. Man findet die Reste solcher Zellen im Magensafte sowie in den Faeces. Man vermutete, daß die abgestoßenen Zellen durch die indifferenten Zellen der Vegetationspunkte ersetzt werden. Dieser von Apathy und Farkas beschriebene Entwicklungsgang wurde nunmehr von G. G. Hirsch und W. Jacobs durch Stufenuntersuchungen und genaue Berechnung nachgeprüft. Hierbei hat sich ergeben, daß die Differenzierung von indifferenten Anfangs- zu Blasenzellen tatsächlich auf dem angegebenen Wege vor sich geht, und daß jeder Schub von von abgegebenen Blasenzellen ersetzt wird durch einen Schub von im Vegetationspunkt auftretenden Mitosen.

Bei *Periplaneta* findet man große, scharf begrenzte Vakuolen, die oberhalb des Kernes liegen und oft eine körnige Masse oder etliche größere färbbare Körner enthalten. Steudel[2]) konnte nachweisen, daß ein und dieselbe Zelle sezerniert und resorbiert, was wohl bei vielen Invertebraten der Fall sein wird. Nach dem Sekretionsakte macht wahrscheinlich bei allen Insekten die Mitteldarmzelle eine Ruheperiode durch (Adlerz); Steudel konnte, vor allem für die Mitteldarmcoeca von Periplaneta, zeigen, daß sie in diesem Zustande resorbieren. Der Sekretionsakt ist bei den Insekten ein in das Leben der Zellen tief eingreifender Prozeß, der in der Regel unter Verlust großer Teile der Zelle vor sich geht. Bei vielen Arten sieht man im Zustande der Sekretion auch pilzförmige Blasen auf der Zellfront sich erheben, die entweder abgeschnürt werden oder bersten[3]). Auch ist die Abschnürung ganzer Zellen beschrieben worden, so z. B. bei Julus[4]). In anderen Fällen könnte es sich allerdings dabei um eine Alterserscheinung der Zelle handeln; denn offenbar kann jede Zelle nur einige Male Substanz opfern. Zumal bei der dritten Art der Sekretion, die bei Periplaneta beschrieben wurde[2]), ist dies der Fall. Hier gewinnt man beim Studium der histologischen Bilder den Eindruck, daß etwa die vordere Hälfte der Zelle sich auflöst, wobei die darin enthaltenen Sekrete frei werden[5]). Daß es sich dabei in der Tat um Sekretion handelt, konnte durch Injektion von Eisen in die Leibeshöhle nachgewiesen werden[2]): das Eisen wurde später mikrochemisch in dem sich auflösenden Protoplasma gefunden. Zum

[1]) Apathy, St. u. B. Farkas: Naturwiss. Museumshefte Klausenburg Bd. 1, S. 117. 1908.

[2]) Steudel, A.: Absorption und Sekretion im Darm von Insekten. Zool. Jahrb., Abt. Physiol. Bd. 33, S. 165. 1913.

[3]) v. Gehuchten: Cellule Bd. 6.

[4]) Randow, E.: Morphologie und Physiologie des Darmkanals der Juliden. Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd. 122, S. 563. 1925.

[5]) Trappmann, W.: Bildung der peritrophischen Membran bei Apis. Arb. a. d. biol. Reichsanstalt Bd. 11, S. 594. 1923.

Ersatz der verbrauchten Zellen findet man bei den Insekten an allen Orten des Mitteldarmepithels Herde embryonaler Zellen oder eigenartige Krypten unter dem Epithel, die das Ersatzepithel nebst einem Hohlraum enthalten, in dem sich bei der „Regeneration" Saft ansammelt[1]). Dieser Saft soll das alte Epithel von seiner Unterlage abdrücken, so daß es dem neuen Epithel Platz macht. Dieser Wechsel findet wahrscheinlich periodisch während der Verdauung statt[2]).

Ganz außerhalb des Gesagten stehen die Sekretionserscheinungen bei den *Holothurien*[3]). Während bei allen Wirbellosen der eigentliche Mitteldarm der Ort (der Resorption und) der Sekretion ist, findet man in den verschiedenen Darmabschnitten der Holothurien keine Drüsenzellen. Den Darm dieser Tiere begleiten aber, äußerlich sichtbar, zahlreiche Blutgefäße, die längs des Darmes sog. „Wundernetze" bilden. In der Wand dieser Blutgefäße entsteht das Sekret; es ist dort in Form von bräunlich-grünen, stark lichtbrechenden Körnern zu sehen. Zahlreiche Wanderzellen umgeben im Lumen der Blutgefäße diese Körnchenhaufen; auf entsprechenden Präparaten kann man derartige Transporte in denjenigen Lakunen wiederfinden, die sich unter dem Darmepithel befinden und die mit den eigentlichen Blutgefäßen zusammenhängen. In diesen Lakunen findet man die Hauptmengen der Körner. Versuche in „Stufen" (im Hunger und in verschiedenen Zeitabständen nach Fütterung) ließen sich zufolge der eigenartigen Ernährungsbiologie bei diesen Tieren nicht ausführen. Aber als Argumente zugunsten der erwähnten Meinung kann man anführen: ein Extrakt der Wundernetze hat kräftige Enzymwirkung; im Hunger nehmen die Enzyme im Magen langsam ab, ebenso sinkt aber auch die Fermentkraft der Extrakte der Magenwand und der Wundernetze, sowie die Masse der bräunlich-grünen Körnchen in Magenwand und Wundernetzen. Die Art und Weise, wie die Enzymkörnchen innerhalb der Wandzellen der Wundernetze (Coelomepithel) gebildet werden, wie sie dann in das Bindegewebe gelangen, das die eigentliche Wand der Gefäße bildet, wie sie weiterhin aus den Lakunen durch das Darmepithel dringen, ist unbekannt.

2. Sekretion auf künstlichen Reiz.

Sind durch irgendwelche künstliche Reizung die Drüsen Wirbelloser zu ihrer eigentlichen Tätigkeit anzuregen? In einigen Fällen hat man einfach die Elektroden an die betreffende Drüse gelegt und nachgesehen, ob diese bei Faradisierung einen Saft absondert. An sich sagt das wenig. Viele drüsige Organe Wirbelloser besitzen eine Muskelschicht, die in einigen Fällen auf den künstlichen Reiz hin sich zusammenzieht und eine Sekret herausdrückt, welches innerhalb eines Vorratsraumes aufbewahrt gehalten wurde; so z. B. die großen Säuredrüsen von Dolium galea. Eine Entladung dieses Vorrates hat natürlich mit Sekretion nichts zu tun. Einige Versuche an den Speicheldrüsen von Helix[4]) mit Pilocarpin, sowie mit dem Induktionsapparat[5]) wollen wir nur erwähnen. Gorca reizte auf dem Objektträger; Krijgsman hat aber mit dieser Methode keine Resultate erzielt[6]). Schönlein[7]) hatte bei den Säuredrüsen der marinen Schnecken nach Reizung mit Pilocarpin und Physostigmin auf Schnitten gesehen, daß viele leere Zellen zu finden waren; deswegen wurde auf Sekretionserregung geschlossen.

Bessere Resultate hat man bei den Cephalopoden[8]) erzielt. Die hinteren Speicheldrüsen der Cephalopoden erhalten ihren Nerven aus dem Ganglion infrabuccale (G. bucco-intestinale). Dieser Nerv tritt zugleich mit dem Ausführungsgang in die Drüsen ein. Man kann also die Drüsen herausnehmen

[1]) Rengel: Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd. 63, S. 445. 1898.
[2]) Hirsch, G. C.: Arbeitsrhythmus der Verdauungsdrüsen. Biol. Zentralbl. Bd. 38, S. 51. 1918.
[3]) Oomen, H. A. P. C.: Verdauungsphysiologische Studien an Holothurien. Dissert. Utrecht. Publ. d. Stazione zool. Napoli Bd. 7. 1926.
[4]) Pacaut u. Vigier: Arch. anat. microscop. Bd. 8, S. 425. 1906.
[5]) Gorka, A.: Mathem.-naturwiss. Berichte Ungarns Bd. 23, S. 156. 1906.
[6]) Krijgsman: Zitiert auf S. 84.
[7]) Schönlein, K.: Zeitschr. f. Biol. Bd. 36, S. 523. 1898.
[8]) Krause, R.: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 9, S. 273. 1895. — Hyde, J.: Zeitschr. f. Biol. Bd. 35, S. 459. 1895.

und den Ausführungsgang auf die Elektroden legen. In den Ausführungsgang kommt eine Kanüle. Es ergibt sich, daß die Drüse das Material zur Saftbereitung, zunächst das Wasser, dem Blute der Leibeshöhle entzieht und nicht dem Blute der schwachen Arterie, die ihr den Sauerstoff zuführt. Wenn man nun die Drüse in eine Schale mit Blut oder Seewasser legt, „so saugt die Drüse den größten Teil des Blutes in sich ein wie ein trockener Schwamm“[1]). Etwas später tritt die Sekretion auf, die dann auch länger dauert als die Aufnahme des Blutes. Fügt man zu der Flüssigkeit in der Uhrschale etwas Farbstoff, so erscheint dieser alsbald in dem Sekret. Wir möchten jedoch davor warnen, dieses Resultat zu verallgemeinern. Cephalopoden sind in so vielen Punkten ihrer Physiologie den Wirbeltieren ähnlich, daß man nicht sagen kann, was bei ihnen gilt, auch bei den anderen Wirbellosen zutreffen muß. Hier bei den Cephalopoden, vielleicht unter den Invertebraten nur hier, haben wir die für Wirbeltiere typische Trennung in einen Wasserstrom und einen Chemismus der Sekretionsdrüse. Der Chemismus kann eine Weile aus den in den Zellen anwesenden Stoffen bestritten werden; bald entnimmt aber die Zelle auch direkt dem Blute die nötigen Stoffe während der Sekretion. Krause wenigstens meint, daß der Gehalt an organischen Stoffen höher ist, wenn man die Drüse in Blut legt, als wenn man sie in Seewasser eintaucht.

3. Die kontinuierliche oder Hungersekretion.

Es gibt einige Drüsen Wirbelloser, die außerhalb der Verdauungszeit, der reaktiven Sekretion, also während des Hungerns ständig produzieren. Behauptet wird dies z. B. von den Speicheldrüsen bei Hirudo; doch ist es unsicher. Sicher dagegen ist es bei Astacus und Helix. Wenn man Astacus den Hungersaft aushebert, so ergänzt er sich unabhängig von jeder Fütterung; ob es sich hier um eine reaktive oder um eine periodische oder gar kontinuierliche Sekretion handelt, wird jetzt von G. C. Hirsch untersucht. Ebenso werden wir in Kürze entscheiden, in welchem Verhältnis die Hungersekretion zur rhythmischen Sekretion während der Verdauung steht; eine solche ist nämlich soeben durch Hirsch und seine Mitarbeiter W. Jacobs und W. Buchmann auch bei Astacus entdeckt. Bei der hungernden Helix fand unser Schüler Krijgsman[2]) histologisch eine bestimmte Sekretionsbahn in den Zellen der Speicheldrüsen (Abb. 65), die anders verläuft als die Bahn der reaktiven Sekretion. Auf diese Hungersekrete ist es wohl zurückzuführen, daß man bei Helix selbst bei längerem Hungern stets einen fermenthaltigen Kropfsaft findet, dessen Fermentmenge dann während der Verdauung ansteigt und weiter reaktiv rhythmisch verläuft (S. 89). Das Verhalten des Hungersaftes muß aber noch näher bestimmt werden.

Ähnliches finden wir ja auch bei Wirbeltieren: z. B. an den Speicheldrüsen der Wiederkäuer; auch beim Pankreas wurden bekanntlich neben den Secretinesekretionen auch Hungersekretionen beschrieben. — Neuerdings wird dasselbe von den Brunnerschen Drüsen des Duodenums behauptet[3]).

4. Die reaktive Sekretion und ihr Arbeitsrhythmus.

Allgemeines Vorkommen.

Die reaktive Sekretion ist vor allem bekannt bei den Protozoen[4]) sowie den Wirbellosen mit intraplasmatischer Verdauung; wird doch in deren Zellen nur um verdauliche Nahrung eine Saftvakuole abgesondert (Abb. 54, 55, 57, 60).

[1]) Krause, R.: Zitiert auf S. 80. [2]) Krijgsman: Zitiert auf S. 84.
[3]) Tschassownikow, N.: Anat. Anz. Bd. 61, S. 418. 1926.
[4]) Vgl. auch den Abschnitt von Nirenstein in diesem Handbuch.

So beobachtete Prowazek bei Paramaecium, daß die (S. 77) erwähnten Granula nur gebildet und in die Vakuole abgegeben werden, wenn diese Nahrung enthält[1]).

Bei den „höheren" Wirbellosen liegen zunächst einige Vermutungen vor, daß die Nahrungsverarbeitung die Saftbildung beeinflußt; wir wollen sie jedoch

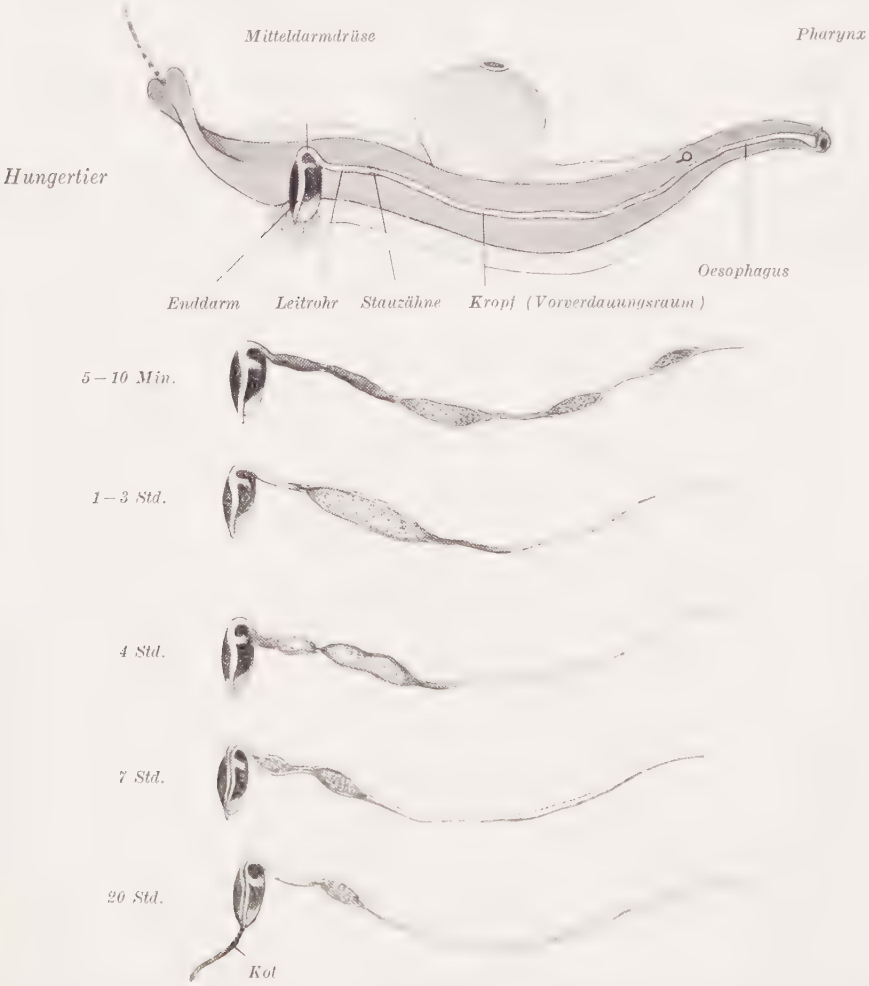


Abb. 61. Pterotrachea mutica: 6 Stadien der Verdauung im Darm dieser glasdurchsichtigen Meeresschnecke. Gezeichnet nach der Natur. Der Kropf ist auch in der Natur so durchsichtig; Enddarm und Mitteldarmdrüse sind dagegen durchsichtig gedacht. Die Bilder sollen zeigen: das Zuströmen des Saftes aus der Mitteldarmdrüse, den Ablauf der Verdauung, die Absperrung des Kropfes gegen den Mitteldarm, die Zeit der Verdauung, die Kotbildung. (Aus G. C. Hirsch 1915.)

nicht alle aufzählen. Es sollen bei *Lumbricus* im Hunger mehr Granula in den Sekretzellen des Mitteldarmes vorkommen als bei vollem Darm; bei *Hydrophilus* (Wasserkäfer) wird sogar eine rhythmische Sekretion während der Verdauung

[1]) Le Dantec (Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 4. 1890) meint, daß um Alizarinpartikelchen auch Vakuolenbildung stattfindet (Sarcordinen).

wahrscheinlich gemacht [G. C. Hirsch[1])]. Nach Steudel, der leider Stufenuntersuchungen unterließ, sollen die Darmzellen von *Periplaneta* während der Nacht, wenn das Tier Nahrung zu sich nimmt, im Resorptionszustande verkehren; während des Tages aber findet die Sekretion statt.

Bei den Cephalopoden *Octopus* und *Eledone* wurde eine Glaskanüle in den Ausfuhrgang der „Leber" gebracht[2]). Der abgesonderte Saft wurde aufgefangen und gemessen. Beim Hungertiere findet keine Absonderung statt. Während der Verdauung fließen zunächst wenige Tropfen aus der Kanüle; aber einige Zeit nach Beginn der Mahlzeit (wenn der Darm noch leer ist, aber der Kropf schon einige Nahrung enthält) wurden mehrere Kubikzentimeter Saft aus beiden Ausführungsgängen einer Eledone aufgefangen. (Auch hier sei wieder darauf hingewiesen, daß diese profuse Sekretion von relativ kurzer Dauer offenbar unter den Wirbellosen eine Besonderheit ist.)

Besonders deutliche Beobachtungen konnte G. C. Hirsch[3]) bei der völlig durchsichtigen Meeresschnecke *Pterotrachea* machen (Abb. 61): hier strömt der Verdauungssaft, einige Minuten nach Durchtritt der Nahrung durch den Pharynx, von der weit hinten gelegenen Mitteldarmdrüse her nach vorn in den leeren Kropf; dasselbe konnte bei dem Schlinger Pleurobranchaea beobachtet werden[3]) (Abb. 32), wo aber die Latenzzeit 20—30 Minuten währt.

Morphostatische und morphokinetische Sekretion.

Die reaktive Sekretion der Verdauungsdrüsen vieler Tiere verläuft in den bisher bekannten Fällen auf zwei verschiedene Weisen. Soweit sich der Ablauf der Sekretion bisher beurteilen läßt, zeigen sich folgende Unterschiede: Wie bei der Verdauungsphagocytose (s. S. 65), so beobachten wir bei der Sekretion von Drüsen *der einen Gruppe* eine geringere Zellindividualität als bei der anderen. Wahrscheinlich ist bei der ersten Gruppe die Haupterscheinung der Sekretion ein gleichmäßiger Strom, der vom Blut zum Drüsenlumen fließt: die Zelle schöpft basal die für die Absonderung nötigen Stoffe; sie verarbeitet sie zur gleichen Zeit im Protoplasma und gibt ebenfalls gleichzeitig Stoffe an ihrem freien Ende, mit dem Wasserstrome gemischt, ab. Die morphologischen Veränderungen, welche man bei dieser Tätigkeit in den Drüsenzellen nachweisen kann (vgl. den Artikel von Groebbels in diesem Handbuch), beschränken sich darum (in groben Zügen) auf etwa folgendes: Da die Zellen den Stoff zum Sekret auch aus eigenem Vorrat nehmen können, kann man eine Zelle, die sezerniert hat, durch die Verminderung der Proenzymgranula unterscheiden von einer „ruhenden Zelle" (Phasen: körnige Trübung des Plasmas, helle Granula, teilweises Verschwinden der Granula, Vakuolen); allein im Vergleich mit den morphologischen Veränderungen, die eine Drüsenzelle bei der zweiten Gruppe erleidet, ist diese Veränderung gering[4]). — Die Fermentkurve dieser Gruppe während der Verdauungszeit ist also schematisch eine *eingipflige Kurve.*

Bei der *zweiten Gruppe* entsprechen bestimmten mehreren Stadien der Sekretentwicklung bestimmte mehrere, morphologisch charakterisierbare Stadien der Drüsenzelle[1, 3, 5]). Nachdem die im Hunger fabrizierten und deponierten Sekrete

[1]) Hirsch, G. C.: Arbeitsrhythmus der Verdauungsdrüsen; Beiträge zur Arbeitsautomatie und Reizwirkung in tierischen Zellen. Biol. Zentralbl. Bd. 38, speziell S. 63, 76. 1918. — N. Tschassownikow: Brunnersche und Pylorusdrüsen. Anat. Anz. Bd. 61, S. 417. 1926.

[2]) Cohnheim, O.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 35, S. 369. 1902.

[3]) Hirsch, G. C.: Ernährungsbiologie fleischfressender Gastropoden. I. Bau, Nahrung, Nahrungsaufnahme, Verdauung, Sekretion. Zool. Jahrb., Abt. Physiol. Bd. 35. 1915,

[4]) Lim R. K. and W. Ma: Quart. journ. exper. physiol. Bd. 16. 1926.

[5]) Hirsch, G. C.: Ernährungsbiologie usw., Teil II. Kalk und Kalkstoffwechsel. Zool. Jahrb. Abt. Physiol. Bd. 36, S. 199. 1926.

mobil gemacht und hinausgeworfen sind, baut die Zelle langsam neue Sekrete auf. Diese nehmen ihren Ursprung aus Stoffen der Zelle selbst und aus solchen, die dem Blute in diesem Augenblicke entnommen werden; bei der Reifung durchläuft die Sekretbereitung im langsamen Tempo mehrere (viele) Stadien. Nach Ausstoßen des neuen, fertigen Sekrets kann die Zelle wieder neue Stoffe basal aufnehmen und so eine neue Portion Stoff zur Reife bringen; hierbei werden wieder all die Stadien durchlaufen, die hierzu nötig sind. Während dieser Fabrikationszeit ist die *Sekretion „refraktär"*[1]: es wird kein Ferment abgeschieden. Dieser Wechsel wiederholt sich in mehreren Perioden. — Die Fermentkurve dieser Gruppe von Drüsen muß demnach in einer *mehrgipfligen Kurve* (Rhythmus) bestehen.

Lehren uns zukünftige Untersuchungen, daß dieser Unterschied zwischen beiden Gruppen in dieser Schärfe aufrechterhalten werden kann, so könnte man die sekretorischen Erscheinungen bei der ersten Gruppe wegen der Geringfügigkeit jener morphologischen Veränderungen *„morphostatisch"* nennen; hingegen die Zellerscheinungen bei der Sekretion der zweiten Gruppe *„morphokinetisch"*.

Es handelt sich aber bei der kontinuierlichen Absonderung der ersten Gruppe Drüsen vielleicht auch um eine rhythmische Phasenfolge; allein wir vermuten, daß die Einzelphasen dieses Rhythmus so schnell ablaufen, daß sie mit der heutigen Untersuchungstechnik nicht wahrnehmbar sind (s. S. 85). Man hat vor allem bei Wirbellosen[2, 3, 4]), oberflächlicher auch bei Wirbeltieren[5]), Untersuchungen angestellt, wobei man den Zustand der Zellen in bestimmten Zeitabständen nach einer Fütterung untersucht hat: Stufenuntersuchungen[3]). Die Zeitabstände jedoch, mit denen man bisher gearbeitet hat, ergeben bei der ersten Gruppe Drüsen meist relativ leichte Schwankungen der Intensität innerhalb eines kontinuierlichen Prozesses [vgl. z. B. die nach 65 russischen Untersuchungen von G. C. Hirsch konstruierten Kurven[1])]. Die mögliche rhythmische Einzelphase dieses Dauerstromes innerhalb der Zelle ist wahrscheinlich viel zu kurz, als daß sie durch die Methode des Wartens: durch halbstündige Zeitabstände nach der Fütterung, erfaßt werden könnte.

Die zweite Gruppe Drüsen dagegen zeigt morphologisch und chemisch tiefe Schwankungen, wie sie G. C. Hirsch für die Protease in der Fundusschleimhaut des Schweines wiedergibt[1]). Ebenso wahrscheinlich sind die neugefundenen tiefen periodischen Schwankungen der Parotis des Menschen während kontinuierlicher Reizung durch Geschmack und Geruch[5]) und der Rhythmus der Brunnerschen Drüsen[6]): bei den letzten findet eine geringe Hungersekretion statt. Bis zur 3. und 5. Stunde nach Fütterung werden die im Hunger gebildeten Sekrete ausgestoßen; dann soll die Sekretion viel schwächer werden, während neue Sekretmengen sich bilden; erst 10—12 Stunden nach Fütterung sind diese Sekrete verbraucht und eine neue Refraktärperiode tritt ein. Hier sind die Rhythmen also von so langsamer Art, daß die Einzelphasen sich bei dieser Methode ohne weiteres ergeben.

Wirklich beweisen und tiefer analysieren kann man aber den Ablauf der Sekretion nur durch gleichzeitige Verfolgung mehrerer Sekretionssignale während

[1]) Hirsch, G. C. 1918: Zitiert auf S. 83. [2]) Hirsch, G. C. 1917: Zitiert auf S. 83.

[3]) Hirsch, G. C.: Ernährungsbiologie fleischfressender Gastropoden. I. Teil: Bau, Nahrung, Nahrungsaufnahme, Verdauung, Sekretion. Zool. Jahrb., Abt. Physiol. Bd. 35. 1915.

[4]) Krijgsman, B. J.: Arbeitsrhythmus der Verdauungsdrüsen bei Helix pomatia. I. Zeitschr. f. vergl. Physiol. Bd. 2, S. 264. 1925.

[5]) Grisogani, N.: Ritmo delle secrezione parotidea nell' uomo e sensacione questative e offattive. Atti d. reale accad. naz. dei Lincei, rendiconti Bd. 6, 1. 1925.

[6]) Neueste Arbeit: Tschassownikow, N.: Brunnersche und Pylorusdrüsen. Anat. Anz. Bd. 61, S. 417. 1926.

der Verdauung in regelmäßigen Stufen. Die Signale, deren gleichzeitige Verwendung G. C. Hirsch[1]) 1915 in die Methodik einführte, sind folgende: 1. die Verdauungskraft des Saftes, 2. die Verdauungskraft der Extrakte aus der Drüse, 3. die unter dem Mikroskop wahrnehmbaren histologischen Bestandteile des Darmsaftes (abgestoßene Zellen der Drüse, Granula, die noch nicht aufgelöst sind), 4. die histologischen Befunde der Drüse. Diese vier Signale werden gleichzeitig auf jeder Verdauungsstufe in regelmäßiger Folge untersucht.

Es ließen sich so bei *Pleurobranchaea* histologisch *vier Phasen der Sekretion* unterscheiden: 1. Aufnahme von Rohstoffen mit Homogenität des Plasmas. 2. Bildung der Vorstoffe: ein mit Hämatoxylin besonders färbbares verästeltes Gerüst im Plasma. 3. Bildung der Granula (Abb. 63). 4. Abscheidung des Sekrets: intracelluläre (Abb. 63) oder extracelluläre Lösung der Granula. Diese Phasen bilden zusammen eine *Periode*. Unter der „Hungerperiode" versteht Hirsch[2]) diejenige Periode, in welcher die im Hunger gespeicherten Granula gebildet, bewahrt und ausgestoßen werden.

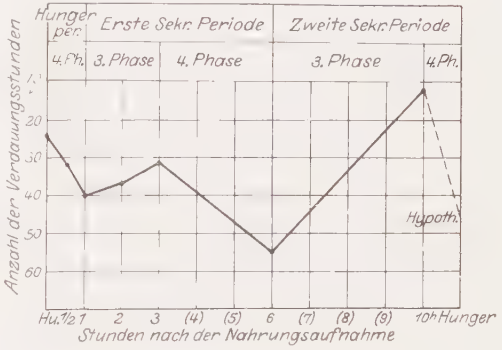


Abb. 62a. Extrakt der Mitteldarmdrüse.

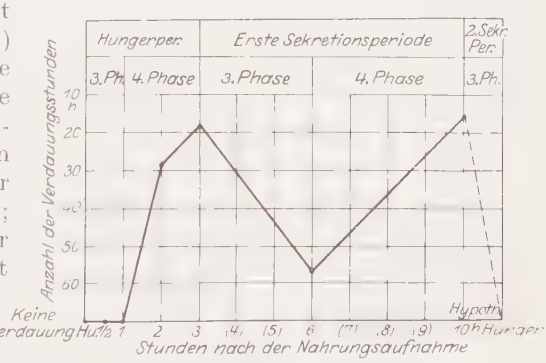


Abb. 62b. Magensaft.

Abb. 62a und b. Periodisches Schwanken der Fermentkraft bei Pleurobranchaea. (Nach G. C. Hirsch 1915 und 1918.)

Die Resultate sind folgende: Während dieser *Hungerperiode* findet sich im Drüsenextrakt (Abb. 62a) eine bis 1 Stunde absinkende Menge Ferment, im Magensaft dagegen eine bis zu 3 Stunden ansteigende Fermentkraft (Abb. 62b). Die Drüsenzellen sind während des Hungerns in der 3. Phase stehengeblieben (Abb. 63a); nach einer halben Stunde sind aber die Granula gelöst (4. Phase). So läuft naturgemäß die Hungerperiode in den Zellen bis zu $^1/_2$ Stunde, im Extrakt bis zu 1 Stunde, im Magensaft bis zu 3 Stunden; mit anderen Worten: die verschiedenen Phasen der Hungerperiode in den verschiedenen Orten jagen einander nach.

Darauf folgen *zwei „Sekretionsperioden"*, die dadurch gekennzeichnet sind, daß ihre ersten Stadien während oder direkt nach der „Hungerperiode" einsetzen. Beide Perioden zeigen histologisch (Abb. 63b) nach $^1/_2$—1 Stunde und dann nach 3 Stunden Vorstoffe (2. Phase); nach 2 Stunden und dann 6 Stunden Granula (3. Phase), nach 3 Stunden und dann nach 10 Stunden Blasen (4. Phase). Im Extrakt (Abb. 62a) erstes Ansteigen bis 3 Stunden. Absinken bis 6 Stunden; im Magensaft (Abb. 62b) erstes Absinken bis zu 6 Stunden, Ansteigen bis 10 Stunden. Der Arbeitsrhythmus

[1]) Hirsch, G. C. 1915: Zitiert auf S. 83.
[2]) Hirsch, G. C.: Arbeitsrhythmus der Verdauungsdrüsen. Biolog. Zentralbl. Bd. 38, S. 51. 1918.

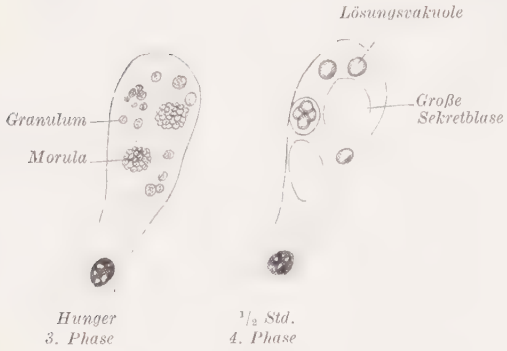


Abb. 63a. *Hungerperiode.*

Abb. 63b. *1. Sekretionsperiode.*

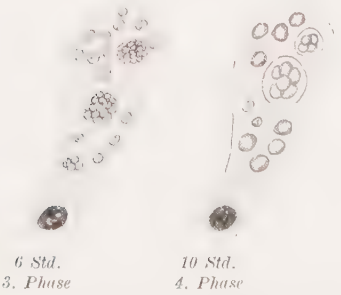


Abb. 63c. *2. Sekretionsperiode.*

Abb. 63a—c. Sekretionsablauf innerhalb der „Kleinkernzelle" in der Mitteldarmdrüse von Pleurobranchaea. Halbschema. (Nach G. C. Hirsch 1915 und 1918.)

zeigt also bei Pleurobranchaea während einer zehnstündigen Verdauungszeit die 3. und 4. Phase der Hungerperiode und zwei folgende Sekretionsperioden.

Mängel dieser Methodik (Ungleichmäßigkeit der Zeitstufen, zu große Spatien, Willkür der Schätzung) wurden durch unseren Schüler B. J. Krijgsman[1]) bei seiner Untersuchung an *Helix pomatia* verbessert. Die Stufen wurden gleichmäßig zu einer halben Stunde genommen; die Schätzung des histologischen Bildes wurde ersetzt durch eine genaue prozentuale Berechnung der einzelnen Stadia jeder Periode. Es wurde zunächst mit dieser exakteren Technik an der *Mitteldarmdrüse* ein Rhythmus gefunden, der dem bei Pleurobranchaea gleicht: die Hungerperiode reicht histologisch bis zur ersten Stunde (Abb. 64), im Magensaft bis zu 3 Stunden (Abb. 64). In der ersten Sekretionsperiode spielt sich der Wiederaufbau ab histologisch bis zu 4 Stunden, im Magensaft bis zur 5. Stunde; das Ausstoßen des Ferments zeigt sich histologisch nach $4-4^1/_2$ Stunden, chemisch nach 5 bis 6 Stunden. Die zweite Sekretionsperiode verläuft in der Zelle von $4^1/_2$—x-Stunden; im Magensaft liegen noch keine Ergebnisse vor.

Die Sekretion in den *Speicheldrüsen* von Helix ergab (im Gegensatz zu früheren, rein statisch untersuchenden Forschern), daß die Drüse nur einerlei Zellen hat, die allerdings in verschiedenen Stadien sehr verschieden aussehen. Krijgsman unterscheidet 8 Zellstadia (Abb. 65) und konnte ihre Abfolge durch Berechnung *beweisen:*

1. Phase: Rohstoffaufnahme
- I. Der Kern ist reich an Chromatin und färbt sich stark mit Hämatoxylin; Protoplasma feinkörnig, homogen.
- II. Die Kernmembran fängt an sich aufzulösen, Verminderung des Chromatins.
- III. Auftreten von Vakuolen im Plasma.

[1]) Krijgsman, B. J.: Arbeitsrhythmus der Verdauungsdrüsen bei Helix pomatia. Zeitschr. f. vergl. Physiol. Bd. 2, S. 264. 1925.

2. Phase: Bildung der Vorstoffe	IV. In den Vakuolen erscheinen Sekretgranula.
	V. Die Granula füllen die Zelle, das Protoplasma wird durch sie verdrängt: der Kern erscheint geschrumpft und färbt sich schwach mit Hämatoxylin.
	VI. Aus den Granula entstehen durch Zerfließen blaue (Hämatoxylin) Mucinfäden. Kern eosinophil.
3. Phase: Bildung des Sekrets	VII. Die Granula sind verschwunden; die Zelle ist erfüllt mit Mucinfäden.
4. Phase: Ausscheidung	VIII. Der Kern ist klein, geschrumpft, und seine Membran ist gefaltet; er ist eosinophil; eine einzige große, leere Vakuole befindet sich in zentraler Lage.

Alle diese Stadien kann man bei einer Hungerdrüse nebeneinander finden. Unsere Reihenordnung ist zunächst rein statisch, hypothetisch. Es gelingt dann aber, durch Stufen und Berechnung den Zusammenhang zu beweisen. Man zählt auf jeder Fütterungsstufe mehrere Male von jedem Zellstadium die Anzahl, die sich in einem mikroskopischen Gesichtsfelde findet und bestimmt sie prozentual. Dann wird von diesen Resultaten eine Kurve gemacht, wobei für jedes Zellstadium zunächst eine besondere Kurve gezeichnet wird, mit dem Zeitabstande nach der Fütterung als Abszisse und der prozentualen Anzahl per Gesichtsfeld als Ordinate. Trägt man nun alle Kurven auf ein einziges Koordinatensystem ein (Abb. 66) und beschränkt man die Aufmerksamkeit auf die Maxima, so nimmt man eine regelmäßige Folge der Maxima der einzelnen Stadien wahr. Damit ist die Abfolge der Stadia bewiesen.

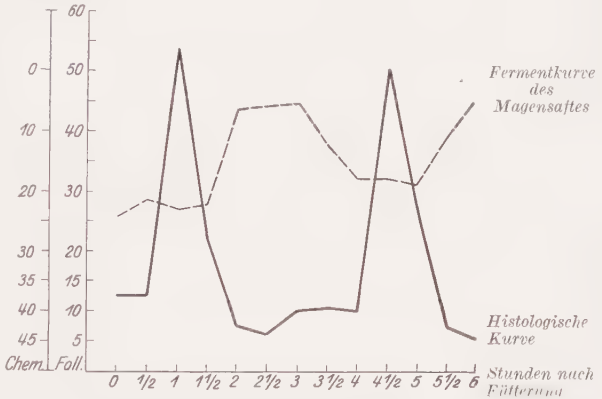


Abb. 64. *Helix pomatia*, Mitteldarmdrüse. Vergleich der Kurve der Fermentstärke im Magensaft (---------) mit der Kurve der prozentualen Durchschnittszahl der sezernierenden Follikel (———). Die Ziffern über „Foll." beziehen sich auf die Anzahl der sezernierenden Follikel in Prozenten aller Follikel. Die Ziffern über „Chem." stellen die Stunden dar, welche der Magensaft brauchte, um Stärkekörner in einer bestimmten Menge Kartoffel zu lösen. Nach der Granulaausscheidung (1 Std.) steigt die Fermentkraft (2–2$^1/_2$ Std.), nach einer neuen Sekretion (4$^1/_2$ Std.) tritt eine neue Fermentkraftsteigerung auf (5$^1/_2$—6 Std.) (Aus B. J. Krijgsman, 1925.)

Zweitens kann aus der Abb. 66 ersehen werden, daß diese Abfolge binnen 6 Stunden rhythmisch zweimal sich abspielt: *Erste Sekretionsperiode*: Vor und unmittelbar nach der Fütterung findet man ein Maximum von Stadium I. — $^1/_2$ Stunde nach der Fütterung kommt das Maximum von Stadium II + III (Kernmembranlösung, Auftreten der Vakuolen). — 1 Stunde nach Fütterung beobachten wir das Maximum von Stadium VII mit Mucinfäden. — 1$^1/_2$ Stunde nach Fütterung kommt das Maximum von Stadium VIII: die Zelle ist leer geworden. — *Zweite Sekretionsperiode*: Nach 2 Stunden tritt Stadium I wieder maximal auf und der Kreislauf wiederholt sich (Stadium II und III nach etwa 2$^1/_2$ Stunden, Stadium VII nach 3—3$^1/_2$ Stunden, Stadium VIII nach 4$^1/_2$ Stunden usw.).

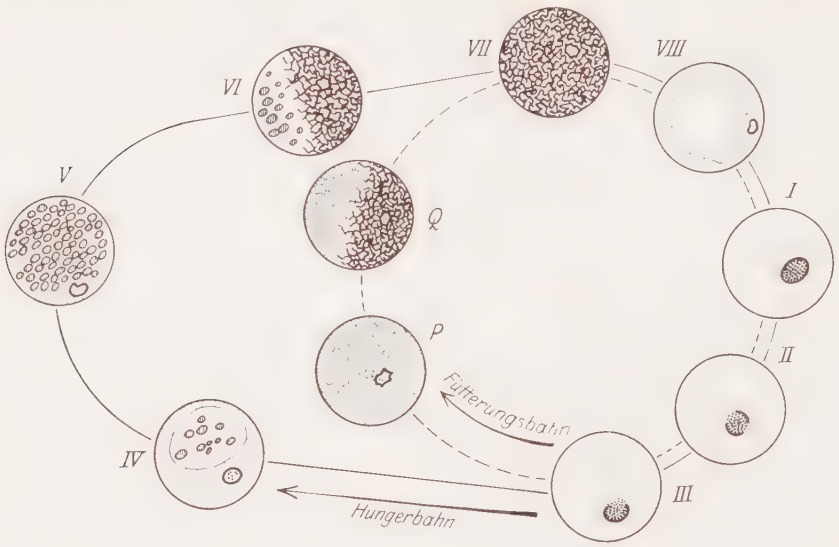


Abb. 65. Helix pomatia, Speicheldrüse. Schema des Arbeitszyklus innerhalb einer Zelle während des Hungerns und während der Fütterung. Während des Hungerns wird aus der ruhenden Zelle (*I*) über *II* und *III* Stad. *IV* gebildet, dieses bildet via *V* und *VI* Stad. *VII*, wird nach Ausscheidung zu *VIII* und nach Regeneration zu *I*. Während der Fütterung wird die Granulaphase (*IV* + *V* + *VI*) ausgeschaltet. Stad. *III* bildet durch Alveolenvermehrung Stad. *P*, dieses Stad. *Q*, dieses wird zum Stad. *VII*, welches via *VIII* wieder *I* gibt. (Aus B. J. Krijgsman, 1925.)

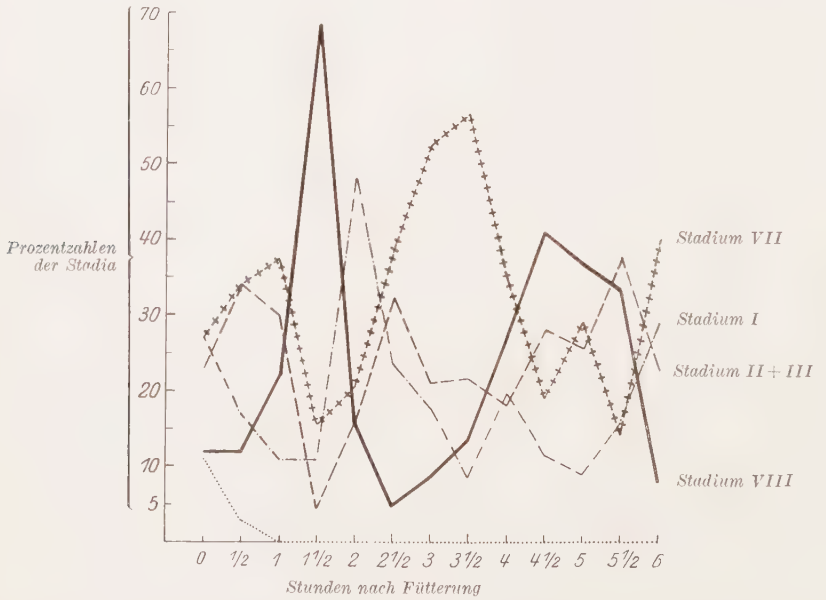


Abb. 66. Helix pomatia, Speicheldrüse. Die Kurven zeigen das prozentuale Verhältnis der einzelnen Zellstadien (vgl. Abb. 65) zur Gesamtzahl der Zellen. Stad. *I* —·—·—, Stad. *II* + *III* – – – –, Stad. *IV* + *V* + *VI* ·····, Stad. *VII* +++++, Stad. *VIII* ———. (Aus B. J. Krijgsman, 1925.)

Drittens ergibt sich, daß die Stadien IV, V, VI, welche im Hunger 12% der Zellen ausmachten, 1 Stunde nach der Fütterung vollständig verschwinden, um während der reaktiven Sekretion nicht mehr aufzutreten. Die Granula sind nicht das Merkmal einer besonderen Zellart, wie man das früher dachte, sondern bilden einen Reservestoff des Sekrets im Hunger. Damit zeigt sich auch, daß die alte Lehre von zweierlei Zellen, wovon die eine Art Mucin, die andere Enzym liefern soll, falsch ist. Es gibt nur eine Zellart, die beide Stoffe absondert.

Was geschieht nun während der *Hungerperiode*? Während des Hungers findet eine geringfügige chaotische Sekretion statt, d. h. die einzelnen Zellrhythmen laufen nicht parallel. Sobald wir das Tier füttern, hat das zunächst den Einfluß, daß alle Zellen, die im Reservestadium sich befinden (IV, V, VI), in das Stadium VII mit reifen Sekretfäden übergehen (Abb. 65). Zellen im früheren Stadium (II, III) aber werden beinahe unmittelbar zu reifen Sekretzellen VII (Abb. 65: Fütterungsbahn), d. h. ohne vorige Granulabildung; nur die Vakuolen nehmen in Zahl zu (Stadium P), und es treten Sekretfäden auf (Stadium Q). So kommt es, daß sehr bald nach der Fütterung (nach 1 Stunde) die Mehrzahl der Zellen in diesem reifen Stadium sind; hierdurch ist zugleich erreicht, daß im weiteren Verlaufe der Sekretion, welche auf diese eine Fütterung folgt, die Zellen in *gemeinsamem, synchronen Rhythmus weiterarbeiten*. So kann trotz der „Zellindividualität" und der hieraus sich ergebenden Langsamkeit der beprochenen Reaktion das Sekret, nach Maßgabe des Bedarfs, in größeren Schüben abgegeben werden.

G. C. Hirsch und seine Mitarbeiter W. Jacobs und W. Buchmann haben im letzten Jahr auch für die Mitteldarmdrüse von Astacus einen Sekretionsrhythmus entdeckt: binnen 6 Stunden wird das Sekret zweimal ausgestoßen und neu gebildet (fermentative und histologische Untersuchung). Die Arbeit erscheint 1927 in der Zeitschrift für vergleichende Physiologie.

5. Fälle, in denen Resorption und Sekretion in ein und derselben Zelle stattfinden und in denen die Resorpta vermutlich mit zum Aufbau der Sekrete gebraucht werden.

G. C. Hirsch hat in Stufenuntersuchungen das Schicksal des resorbierten Eisens innerhalb der Zellen bei Murex trunculus (einer marinen, carnivoren Schnecke) verfolgt und dieses Eisen in Beziehung gebracht zu den Stadien der Saftsekretion in den gleichen Zellen[1]). Die Vorderdarmdrüse von Murex trunculus resorbiert und sezerniert, jede Zelle ist zu beiden Funktionen befähigt. Zwei Tage nach einer Fütterung findet man in den nämlichen Zellen folgende Erscheinungen nebeneinander (Abb. 50d): Neben dem diffus aufgenommenen Eisen liegen innerhalb der Zelle Granula, die unmittelbar im Plasma (d. h. ohne Vakuole) eingeschlossen sind. Zu gleicher Zeit findet man in diesen Zellen viele Sekretgranula der zweiten Sekretionsphase (S. 85). Beide Arten von Granula bilden zusammen eine Morula. Nach 4 Tagen sind diese Bestandteile aus den Zellen verschwunden; aber im Lumen findet man Sekretgranula, die Eisen enthalten. — Auch in der Mitteldarmdrüse mit ihren phagocytierenden und sezernierenden Zellen findet man abgeschnürte Zellteile, die Sekret und Eisen enthalten.

Soeben haben G. C. Hirsch und seine Mitarbeiter Ähnliches bei Astacus gefunden: Lithiumcarmin gelangte mit der Nahrung in das Lumen der Mitteldarmdrüse; hier wird es u. a. von den fermentaufbauenden Fibrillenzellen resorbiert und dann nur zum kleinsten Teile an das Bindegewebe abgegeben; der größte Teil wird bei der Entstehung der „Blasen" in den Zellen und ihrer Ausstoßung

[1]) Hirsch, G. C.: Der Weg des resorbierten Eisens und des phagocytierten Carmins bei Murex trunculus. Zeitschr. f. vergl. Physiol. Bd. 2, S. 1. 1924.

in das Lumen wieder aus der Zelle entfernt. (Die Arbeit erscheint in „Zeitschrift für vergleichende Physiologie“ 1927.)

Ob das Eisen und Lithiumcarmin in diesen drei Fällen als „Exkret“ den Sekreten beigemengt wird, läßt sich zunächst nicht sagen. Von phagocytierenden Darmzellen ist es zwar bekannt, daß sie unbrauchbare Stoffe als Zellfaeces in das Darmlumen abgeben können (S. 76). Bei Resorptionszellen (Vorderdarmdrüse von Murex und Mitteldarmdrüse von Astacus) aber, bei denen es keine Phagocytose gibt, ist dies weniger wahrscheinlich. Es ist darum möglich, daß das Eisen und das Lithiumcarmin hier den Weg angeben, wodurch in der Norm resorbierte Stoffe unmittelbar zum Aufbau der Sekrete gebraucht werden.

IV. Die Enzyme der Wirbellosen.

1. Der Habitus der verdauenden Säfte Wirbelloser.

Wir wollen als Beispiele der verschiedenen Verdauungssäfte Wirbelloser zwei Typen besprechen: den eiweißreichen Magensaft von Astacus fluviatilis und den eiweißlosen von Holothuria.

Der Magensaft von *Astacus*[1]) stellt den einzigen Fermentsaft dar, welchen der Flußkrebs für seine Nahrung besitzt. Der Saft ist pigmenthaltig (braun) und sehr eiweißreich. Das Eiweiß, ein Globulin, gehört zum eigentlichen Sekret und ist gegenüber der Protease des Saftes sehr widerstandsfähig. Wenn man dem Magensafte einen Tropfen Säure zusetzt, so entsteht ein voluminöser Niederschlag von diesem Eiweiß. Das Filtrat hat keinerlei verdauende Wirkung, auch wenn man es wieder neutralisiert, während der Niederschlag, in Alkali gelöst, die volle verdauende Wirkung besitzt. Die Reaktion des Saftes von Astacus fluviatilis oder auch des ihm ähnlichen Saftes der Larve von Tenebrio molitor (Mehlwurm) ist sauer auf Lackmus. Freie Säure fehlt jedoch (Beweis durch Prüfung der Reaktion mit Günzburgs Reagens und auf Kongorot). Moderne p_H-Bestimmungen besprechen wir später (S. 97). Erwähnt sei noch, daß während der Passage durch den Darm die Reaktion des Saftes auf Lackmus sich verändern kann, so z. B. bei Tenebrio[2]) und der Cetonialarve (S. 98). Nur der proximale Teil des Mitteldarmes ist hier sauer, während der distale Teil stark alkalisch reagiert.

Die Frage, ob ein Pigment ein regelmäßiger Bestandteil der „Magensäfte“ der meisten Wirbellosen ist, kann noch nicht mit Sicherheit beantwortet werden. Bei Cephalopoden wird vom Sekret der „Leber“ und des „Pankreas“, wie es sich im Magen befindet, angegeben, daß es nur im Hunger die eigenartige braune Färbung besitzt. Wenn man aus einer Fistel Saft während der Verdauung auffängt (s. S. 81), dann erweist sich dieser als ungefärbt (höchstens etwas bräunlich). Auch bei Astacus kommt zuweilen ein hellgelber Saft vor. Wenn man einem hungernden Tiere Saft entnimmt, so ist der darauf gebildete Saft weniger gefärbt und enzymschwächer.

Bei den *Holothurien* kommt eiweißloser Verdauungssaft[3]) vor. 10—20 ccm honigfarbene Flüssigkeit findet man bei der frisch gefangenen Holothuria tubulosa und stellati im eigentlichen „Magen“. Obwohl dies kein Hungersaft ist, so ist er doch beinahe frei von Nahrungsbestandteilen, da aus dem stets vollen Kropfe nur geringe Nahrungsmengen in den Magen treten (Abb. 33 a). Charakteristisch für diesen Saft ist sein eigenartiger aromatischer Geruch. In diesem Safte fehlt jegliches Eiweiß (zahlreiche Reaktionen); auch Pepton wurde nicht gefunden.

[1]) Literatur zusammengefaßt bei H. Jordan: Vergleichende Physiologie Wirbelloser, S. 402. Jena 1913.

[2]) Biedermann: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 72, S. 105. 1898.

[3]) Oomen, H. A. P. C.: Verdauungsphysiologische Studien an Holothurien. Dissert. Zool. Lab. Utrecht. Pubbl. d. Stazione zool. Napoli Bd. 7. 1926.

Hier findet man also die verschiedenen Enzyme ohne Begleitung von Eiweiß. Während das Δ ungefähr gleich ist wie im Seewasser, so enthält dieser Saft doch etwa 12% weniger Chlor, so daß ein anderer Stoff hier die osmotische Rolle des Kochsalzes auf sich nimmt (Δ Seewasser — 2,26 bis — 2,28°; Magensaft — 2.13 bis 2,21°). Der Saft besitzt infolge seiner Eiweißlosigkeit geringe Viscosität, nur wenig höher als das Seewasser, wobei der Unterschied wohl durch den Schleim bedingt wird, der im filtrierten Safte anwesend ist (Durchlaufszeit: Saft 34,6 Sekunden, Seewasser bei gleicher Temperatur 33,7 Sekunden). Dagegen ist die Oberflächenaktivität des Saftes viel größer als diejenige des Seewassers (Anwesenheit von oberflächenaktiven Stoffen, Schaumfähigkeit, viel größere Tropfenzahl bei Anwendung der Tropfpipette von Rona und Michaelis). — Auffallend an dem Safte ist ferner seine ziemlich saure Reaktion: p_H 5,1—5,6, meist dem ersten Werte näherliegend (S. 97). Dieser Säuregrad wird vermutlich durch einen organischen Stoff von saurer Reaktion hervorgerufen; es handelt sich dabei um einen kohlenhydratartigen Stoff, der Pentosereaktion gibt.

Ähnlich scheinen die Dinge bei Aplysia limacina[1]) zu liegen (wo übrigens auch wenig [Röhmann] oder kein Eiweiß vorkommt), wo Bottazzi von einem „Acide pentosique" gesprochen hatte (auf die Polemik von Röhmann gegen diese letztere Meinung können wir hier nicht eingehen). Das Auftreten einer solchen organischen Säure (oder doch eines sauer reagierenden Körpers) in einem Verdauungssafte ist wohl auch allgemein-physiologisch von Interesse; nur darf man nicht vergessen, daß es im Gegensatze zu den Selachiern sich hier um einen Fall handelt, wo kein Pepsin in dem Safte vorkommt.

Der Saft der Holothuria ist weiterhin charakterisiert durch die Anwesenheit von sehr viel Leukocyten (s. Resorption). Ferner fallen zwei Tatsachen auf: erstens daß der Saft unter allen Bedingungen arm an Enzymen ist (Oomen schätzt seine Enzymkraft, verglichen mit dem Magensaft von Astacus, etwa auf 1 : 190); und daß Extrakte aus der Magenwand eine größere Wirkung haben, während wir doch sonst bezüglich der Extrakte viel geringere Resultate zu erwarten pflegen. Auch muß noch auf die Tatsache hingewiesen werden, daß im Hunger der Saft, den man im Magen findet, mehr und mehr die Eigenschaften von reinem Seewasser annimmt (Farbe, Geruch, p_H, Chlorgehalt, Enzymkraft).

Bei vielen wirbellosen Tieren ist der Kropf oder Magen auch im Hunger mit Verdauungssaft gefüllt (vgl. S. 81). Man kann ihn sich dann in durchaus reinem Zustande verschaffen; die Fistelmethode ist daher in solchen Fällen unnötig.

2. Verdauende Säfte in Gallert- und Schleimform.

In manchen Fällen treten die verdauenden Säfte in Form von Gallerten oder zähem, klebendem Schleime auf. Vermutlich sind dann die Enzyme an diese Gallerte oder Schleimsekrete adsorbiert. Stets dürfte diese Form des Sekrets eine besondere biologische Rolle spielen. So z. B. bei den *Actinien:* die Verdauung im Magenraume beschränkt sich hier auf Vorverdauung (s. S. 43). Niemals findet man im Magenraum frei gelöste Enzyme; die Stücke der Nahrung werden festgeklebt an den Rändern der Magensepten. Der Schleim, der die Stücke hieran befestigt, ist zugleich Träger der Enzymwirkung. Dies ergab sich aus dem Zerfall von Fibrin in Fliespapierbeutelchen, die H. J. Jordan durch Actinien hatte verschlucken lassen[2]). Die weiteren Eigenschaften des Enzymschleimgemisches sind unbekannt. Für die Verdauung der Actinien hat diese Enzymform die

[1]) Bottazzi, F.: Arch. ital. de biol. Bd. 35, S. 317. 1901. — Röhman, F.: Festschr. Salkowski, Berlin 1904.

[2]) Jordan, H. J.: Pflügers Archiv f. d. ges. Physiologie. Bd. 116, S. 617. 1907.

folgende Bedeutung: der Magenraum ist nur durch einen kurzen Schlund vom Außenwasser geschieden; durch diesen Schlund werden auch die Verdauungsrückstände nach außen abgegeben. Darin liegt der Nutzen der Tatsache, daß in diesem Magenraume kein freier Magensaft vorkommt.

Im Magen der *Muscheln* kommt eine doppelte Gallertbildung als Sekret verschiedener Abschnitte des entodermalen Epithels vor. Im Magen findet man den „dreizackigen Pfeil": ein Sekret der Magenepithelzellen selbst, das als Gallertschicht die Magenwand bekleidet. Der „Krystallstiel"[1]) dagegen ist ein Produkt eines Magenblinddarmes oder einer besonderen Rinne des ersten Mitteldarmabschnittes: ebenfalls ein gallertiges Sekret, welches in der „Scheide" sich drehend, distal sich langsam zum Magen bewegt (Cilien) und proximal dauernd neu gebildet wird. Da das Lumen der Scheide eng ist, so entsteht eine aus spiraligen Schichten gebildeter Stab (Stiel), von rein hyaliner Beschaffenheit, der aus der Scheide in den Magen ragt, wo er etwas verdickt erscheint. C. M. Yonge[2]) hat soeben durch Eiseninjektionsversuche bewiesen, daß die Grubenzellen des Stielsackes von Ostrea tatsächlich den Stiel sezernieren. Die Nahrung (Abb. 18, 19) mengt sich mit beiden Gallertbildungen. List[3]) fütterte Mytilus galloprovincialis mit Tusche. 2 Stunden nach der Fütterung sah er auf Schnitten, daß der „Pfeil" und der Krystallstiel oberflächlich zerfielen und sich mit den Tuschekörnchen gemischt hatten. Nahrungspartikel dringen auch in die Scheide des Krystallstiels ein und mischen sich daselbst mit der Gallerte, so daß zwischen den spiralig gerollten Schichten Partikel anzutreffen sind. Der Krystallstiel ist sauer: bei Pecten p_H 5,4, Ensus 4,6 und Mya 4,45. Er ist die Ursache der saueren Reaktion im Magen[4]). — Auch bei dem *Gastropod* Crepidula kommt ein Krystallstiel vor[5]); er hat ein p_H von 5,8[4]).

Als Enzyme dieser Gallertbildungen sind Amylase und Invertase nachgewiesen worden. Ob diese Enzyme durch die nämlichen Zellen geliefert werden wie die Gallerte, wissen wir nicht. Es wäre denkbar, daß die Mitteldarmdrüse die Enzyme liefert und daß diese Enzyme durch die Gallerte adsorbiert werden (Extrakte aus dieser Drüse nämlich liefern zwar auch Amylase und Invertase, allein die Drüsenzellen verdauen intracellulär (s. S. 69); ob sie überhaupt einen Saft bereiten, der extracellulär wirkt, ist unbekannt). Die Fixierung der Nahrungspartikel durch einen enzymbindenden Stoff ist offenbar die biologische Bedeutung aller dieser Gallerten.

3. Welche bestimmten Enzyme kommen bei Wirbellosen allgemein vor?

Wir halten es nicht für richtig, eine Tabelle aller bislang bei Invertebraten gefundenen Enzyme zu geben. Die Angaben sind zu ungleichwertig; der Vergleichswert all dieser Einzeltatsachen ist zu problematisch. Wir wollen uns auf Beispiele und die Nennung bestimmter Enzyme beschränken.

[1]) Letzte Untersuchungen: Yonge, C. M.: Mechanism of feeding, digestion and assimilation of Mya. Brit. journ. of exp. biol. Bd. 1, S. 42. 1923. — Yonge, C. M.: Structure and physiology of the organs of feeding and digestion in Ostrea. Journ. of the marine biol. assoc. Bd. 15, S. 311. 1926. — Nelson, T. C.: Recent contributions to the knowledge of the crystalline style of Lamellibranchs. Biol. bull. Bd. 49, S. 46. 1925.

[2]) Yonge, C. M.: Structure and physiology of the organs of feeding and digestion in Ostrea. Journ. of the marine biol. assoc. Bd. 15, S. 313. 1926.

[3]) List, T.: Die Mytiliden. Fauna u. Flora d. Golfs v. Neapel Bd. 27.

[4]) Yonge, C. M.: Hydrog. cont. in the gut of certain Lamellibranchs and Gastropods. Journ. of the mar. biol. Bd. 13, S. 939. 1925.

[5]) Mackintosh, N. A.: The Crystalline style in Gastropods. Quart. journ. microscop. science Bd. 69, S. 317. 1925.

Ein typischer Verdauungssaft von einem wirbellosen Tiere enthält Enzyme für alle in Frage kommenden Nahrungsstoffe, welche im Prinzipe natürlich dieselben wie bei den Wirbeltieren sind. So findet man bei einem wirbellosen Tiere in dem *einzigen* Verdauungssafte, den es besitzt, etwa folgende Enzyme gemischt:

Bei der Feststellung einer *Lipase* hat man sich in der Regel darauf beschränkt, den Saft zu mischen mit einer neutralen Fettemulsion. Später stellte man das Auftreten saurer Reaktion (trotz hinreichender Antisepsis) fest. Man schloß auf Fettspaltung in Säure und Glycerin.

Die auch beim Wirbeltiere vorkommenden *Carbohydrasen* wurden zunächst bei den Wirbellosen gesucht. Wir beschränken uns hier auf die verbreitetsten Enzyme. Besondere Carbohydrasen besprechen wir in einem besonderen Kapitel.

Die Versuche wurden angestellt mit Amylum, Glykogen, Rohrzucker, in seltneren Fällen mit Milchzucker und Malzzucker. Der Gang der Spaltung ist der nämliche wie beim Wirbeltier. Nur wollen wir hier schon sagen, daß im Gegensatz zum Säugetier die Amylase und die Enzyme, die auf Disaccharide wirken, nicht räumlich getrennt sind (das ergibt sich ja schon aus dem Vorkommen von oftmals nur einem einzigen Verdauungssaft). Eine deutliche Abhängigkeit des Vorkommens von Carbohydrasen von der Ernährungsweise hat sich bisher nur bei den niedersten Tieren finden lassen und soll im Abschnitt über Besonderheiten des Vorkommens der Enzyme besprochen werden.

Proteasen kommen naturgemäß ganz allgemein vor. Allerdings werden wir im Abschnitte über Besonderheiten des Vorkommens von einzelnen Enzymen hören, daß Proteasen im Safte einzelner Tiere fehlen können. Allein dann kommt solch ein Enzym doch immer intracellulär vor[1]). In der Regel greifen die Säfte wirbelloser Tiere natives Eiweiß an und spalten es bis zur Bildung freier Aminosäuren. Was beim Wirbeltier, sicherlich wenigstens beim Säugetier, durch eine Kette von verschiedenen Enzymen erzielt wird, ist bei Wirbellosen die Aufgabe eines einzigen Enzymgemisches.

Die älteren Untersucher begnügten sich damit, nachzuweisen, daß Eiweiß z. B. als Fibrinflocken in den Säften oder Mitteldarmextrakten der Invertebraten aufgelöst wurden. Eine wirkliche Problemstellung, die auf vergleichend-physiologische Gesichtspunkte einzugehen erlaubte, gab es damals noch nicht. Unter Vergleichung verstand man einfach die Konstatierung, daß bei niederen Tieren gleiche oder andere Verhältnisse vorliegen als bei den Säugetieren. So war die erste Frage, die man sich stellte, z. B. die, ob die Protease der Wirbellosen mit dem Pepsin oder dem Trypsin der höheren Tiere verglichen werden könne. Um diese Frage zu entscheiden, benutzten viele Untersucher einfach ein Stück Lackmuspapier. Wurde dieses rot, so sprach man von Pepsin, wurde es blau, so war der Name Trypsin am Platze. H. J. Jordan hat z. B. in seinen älteren Publikationen folgende Definition der beiden Enzymarten gebraucht: Pepsin ist eine Protease, die nur bei Gegenwart von freier Säure auf Eiweiß einwirkt und diesen Stoff nicht weiter spaltet als zur Bildung von Peptonen. Trypsinartig wurde ein Enzym genannt, wenn es Eiweiß verdaut, ohne daß die Anwesenheit von freier Säure oder freiem Alkali gefordert wird, also bei einer Reaktion, die sich nicht weit vom Neutralitätspunkte entfernt. Das „Optimum" mag bei verschiedenen Tieren jeweils etwas anders liegen. Zur Charakterisierung des Endpunktes der Verdauung diente das Auftreten von denjenigen Aminosäuren, die damals ohne größere Mühe nachgewiesen werden konnten: Leucin, Tyrosin und Tryptophan. Das Resultat der Anwendung dieser primitiven Definition war, daß bei Wirbellosen nirgends eine pepsinartige Eiweißverdauung vorkommt, daß überall eine Tryptase als „phylogenetisches Urferment" angesehen werden müsse. Naturgemäß ergab sich bald das Problem, wie ein möglicherweise „einheitliches" Enzym dasjenige zu leisten imstande sei, wozu das Wirbeltier seine Enzymketten braucht. Damals fehlte aber noch die strenge Abgrenzung des Wirkungsgebietes der Einzelbestandteile dieser Ketten, so mußte auch das vergleichende Problem ungenau gestellt werden. Die neuere Problemstellung, wie sie sich aus den Ergebnissen der Schule Willstätters ergibt, wollen wir in einem besonderen Kapitel (S. 99) besprechen.

[1]) Hirsch, G. C.: Intracelluläre Protease. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. 1914.

4. Besonderheiten des Vorkommens einzelner Enzyme bei Wirbellosen.

Das Fehlen von Enzymen für Nahrungsstoffe, welche von den meisten Tieren verdaut werden können.

Bei den niedersten Invertebraten werden Fälle beschrieben, bei denen *Amylase* fehlt. In der älteren Literatur findet man zahlreiche Angaben dieser Art, die wir nicht einzeln anführen wollen. Sie beziehen sich in erster Linie auf Protozoen. In manchen Fällen ergab sich hier, daß die aufgenommene Stärke unverändert wieder ausgeschieden wurde. Bei Actinospharium und Amoeba proteus[1]) wird um aufgenommene Stärkekörner keine Vakuole gebildet; die Vakuolenbildung wird nämlich nur durch verdauliche Stoffe angeregt (S. 81). Meissner[2]) sah, daß bei Amoeba princeps, radiosa und Pelomyxa palustris aufgenommene Stärke innerhalb von 8 Tagen nicht verdaut wurde. Diese Resultate sind nicht unwidersprochen geblieben; aber es dürfte doch manche Infusorien geben, bei denen Stärkeverdauung zweifelhaft oder doch nur sehr unbedeutend ist.

Reine Stärke wird von Hydra nicht verdaut[3]). Es ist möglich, daß Glykogen verdaut werden kann: wenn man Hydren mit glykogenreichen Daphnien füttert, so findet man später viel Glykogen in den Zellen der Hydren. Ob dieses Glykogen aus verdautem und resorbiertem Daphnienglykogen stammt, ist allerdings nicht bewiesen. Bei Physalia (Siphonophore) ist neuerdings eine schwache Amylase gefunden[4]).

Auch bei einigen Insekten sollen Carbohydrasen im Darmsafte fehlen. Teils handelt es sich hierbei um fleischfressende Insekten, denen jegliche Kohlenhydratverdauung fehlen soll, teils um Insekten, bei denen die Kohlenhydratverdauung sich beschränkt auf den Speichel. Unter den Fleischfressern nennen wir Carabus und Dytiscus[5]), deren Mitteldarmextrakte oder Kropfinhalt keine Stärke verdaut; und die Larve von Calliphora[6]), deren proteasehaltiger Saft keine Amylase besitzt. Invertase fehlt gleichfalls verschiedenen carnivoren Insekten [Larve von Sarcophaga carnaria[7]) und andere Fälle].

Für *Lipasen* wird das Vorkommen bei einigen Protozoen bezweifelt [z. B. Meissner[2]) und Greenwood[1]) bei Amöben].

Eine *Protease* fehlt bei keinem Tier[8]). Wohl gibt es Tiere, die ausschließlich von Eiweiß leben, so daß ein Fehlen von Amylase und Lipase nicht zu befremden braucht; aber Eiweiß kann von keinem Tiere entbehrt werden. Wenn trotzdem im Magensafte einiger Tiere eine Protease fehlt, so bedeutet das nicht, daß diese Tiere überhaupt kein Eiweiß verdauen können. Es handelt sich hier vielmehr oft um Tiere mit phagocytärer Verdauung (S. 67); was fehlt, ist einzig die extracelluläre Protease: z. B. bei den Muscheln[9]) und einigen herbivoren Schnecken (Helix). Hier beschränkt die Vorverdauung (S. 43 und 69) sich völlig auf stickstofffreie Bestandteile der Nahrung; die Eiweißverdauung ist intracellulär[10]). Bei carnivoren Schnecken dagegen kommt auch im Magensafte eine Protease

[1]) Greenwood: Journ. of Physiologie. Bd. 7, S. 253. London 1886.
[2]) Meissner, M.: Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd. 46, S. 498. 1888.
[3]) Beutler, R.: Zeitschr. f. vergl. Physiol. Bd. 1, S. 1. 1924.
[4]) Bodanski, M. u. W. C. Rose: Digestive enzymes of Coelenterates. Americ. journ. of physiol. Bd. 62. 1922.
[5]) Plateau: Mém. acad. Belge Bd. 41. 1875.
[6]) Weinland: Zeitschr. f. Biol. Bd. 47, S. 232. 1906.
[7]) Axenfeld: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 17, S. 268. 1904.
[8]) Hirsch, G. C.: Zitiert auf S. 93.
[9]) Yonge, C. M.: Brit. journ. of exp. biol. Bd. 1, S. 15. 1923 u. Journ. of the marine biol. assoc. Bd. 14, S. 367. 1926.
[10]) Jordan, H. J.: Arch. néerland. de physiol. de l'homme et des anim. Bd. 2, S. 471. 1918.

vor, die die Beutetiere zur Phagocytose vorbereitet[1]). Verglichen mit der Magensaftprotease etwa eines Krebses, ist die verdauende Wirkung auf Eiweiß durch den Magensaft solcher Schnecken aber nur schwach: eine Fibrinflocke, die durch den Magensaft von Maja squinado in wenigen Stunden völlig verdaut war, wurde durch den Magensaft von Murex erst nach etwa 24 Stunden gelöst[1]).

Das Vorkommen einiger Enzyme bei Wirbellosen, die bei Säugetieren fehlen.

Auch hier wollen wir nicht alle Angaben aufzählen, sondern nur ein gut untersuchtes Beispiel beschreiben: Im Jahre 1898 entdeckten Biedermann und Moritz[2]), daß der Kropfsaft von Helix pomatia Cellulose zu verdauen vermag; freilich kein Filtrierpapier, sondern nur „Reservecellulose". Technik: Rasiermesserschnitte von Endospermien (z. B. Dattelkerne) wurden auf dem Objektträger mit dem Verdauungssafte bedeckt; nach einiger Zeit sind dann die Cellulosemembranen verschwunden. Im Gegensatze zur Celluloselösung beim Keimungsprozesse der betreffenden Pflanzen und zur Wirkung der Cellulose von Astacus fluviatilis wird durch Helixsaft das primäre Cellulosehäutchen, welches die einzelnen Zellen voneinander trennt, zuerst aufgelöst; dann erst verschwindet auch die Reservecellulose (die Verdickung der ursprünglichen Zellmembran). Alle cuticularisierten und verholzten (inkrustierten) Teile der Pflanzenmembranen (Gefäßbündel usw.) widerstehen der Auflösung.

Dieses Enzym von Helix pomatia ist nun neuerdings durch P. Karrer[3]) genauer und mit moderner Technik untersucht. Man unterscheidet zwischen Gerüstcellulosen und Reservecellulosen oder Lichenin als diejenigen Polymere der Glykose, die aus Cellobiose-Resten bestehen. Die Reservecellulose ist am besten bekannt in der Form, in der sie aus dem Isländischen Moos (Cetraria islandica) und anderen Flechten gewonnen worden ist („Lichenin"): dieser Stoff wurde aber auch bei höheren Pflanzen, z. B. Gerste und Mais, nachgewiesen.

Die Versuche wurden zuerst mit dem eigentlichen *Lichenin* ausgeführt. Karrer läßt den Kropfsaft von Helix mehrere Tage dialysieren. Er erhält dann ein Enzymgemisch, welches außer der Lichenase nur noch Invertase, Cellobiase und Mannase enthält, da die meisten Enzyme des Schneckensaftes in wässeriger Lösung labil sind. Hiernach wird das Enzym mit Aceton niedergeschlagen und mit Äther trocken gewaschen. So kann es lange bewahrt werden.

Lichenase spaltet die Reservecellulosen quantitativ zu Glykose. Das Reaktionsoptimum liegt bei schwach saurer Reaktion: es bildet einen Gipfel, der zwischen p_H 4,5 –5,9 liegt und bei 5,25 ein geringes Maximum zeigt. „Die Spaltung zeigt im ersten Drittel annähernd — aber nicht genau — den Verlauf einer monomolekulären Reaktion. Nachher verläuft sie längere Zeit nach der Schützschen Regel, d. h. die gespaltene Substratmenge wird proportional der Quadratwurzel aus der Spaltungszeit." Offenbar spielen sich bei der Spaltung verschiedenartige Reaktionen ab: nur hochdisperse Lichenose wird schnell und quantitativ gespalten. Erst also wird diese durch den Verdauungsakt verbraucht, während später die „zusammengebackene" Lichenose angegriffen wird, wobei die Schützsche Regel sich offenbart. Daher ist also die Spaltungszeit nicht umgekehrt proportional mit der verdauten Menge. Kleine Mengen des Enzyms wirken relativ schneller als große. Bei den Messungen, welche wir besprechen müssen, beschränkte man die Spaltung auf 10 –40% des Substrats. Innerhalb

[1]) Hirsch, G. C.: Ernährungsbiologie fleischfressender Gastropoden. I. Bau, Nahrung, Nahrungsaufnahme, Verdauung, Sekretion. Zool. Jahrb. Bd. 35. 1915.

[2]) Biedermann u. Moritz: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 73, S. 219. 1898.

[3]) Karrer, P.: Einführung in die Chemie der polymeren Kohlenhydrate. Leipzig 1925.

dieses Bereiches spaltet die doppelte Enzymmenge 1,45mal soviel Substrat als die einfache Menge in gleicher Zeit.

Enzymmenge	1	2	4	8	16	$2n$
% gespaltenen Stoffes per Zeiteinheit .	1	1,45	$1{,}45^2$	$1{,}45^3$	$1{,}45^4$	1,45

Kinetik. Unter einer Lichenaseeinheit versteht Karrer diejenige Enzymmenge, die bei 37° und p_H 5,28 1 g Reservecellulose (in Lösung zu 0,15%) in 2 Stunden zu 20% löst. Lichenasewert nennt Karrer diejenige Anzahl Lichenaseeinheiten, die in 100 mg trockenen Enzyms vorhanden sind. Die hochwertigsten bisher erhaltenen Schnecken-Lichenasepräparate hatten einen Lichenasewert von 9. Karrer konnte, je nach Jahreszeit, Größe und Ernährung, verschieden große Enzymmengen erhalten. Als Mittelwert fand er 2—3 Lichenaseeinheiten (soviel wie in 50 g Grünmalz).

Lichenase kommt außer bei Helix pomatia vor bei Teredo norwegica, Astacus fluviatilis, Forficula auricularis, Gastropacha rubri. Bei Wirbeltieren fehlt sie.

Gerüstcellulose wird durch unser Enzym nur schwer angegriffen. Biedermann und Moritz hatten auch versucht, die Cellulose des Filtrierpapiers durch tagelange Behandlung mit chlorsaurem Kali und Salpetersäure, hernach mit Kalilauge, für die Verdauung vorzubereiten, aber ohne Erfolg. Karrer erzielte mit chemisch veränderter Gerüstcellulose die folgenden Resultate: „Frische, dialysierte Fermentlösungen sind so wirksam, daß es ohne Schwierigkeit gelingt, Kupferseide, Viscoseseide oder Calciumrhodanidcellulose praktisch vollkommen zu Glucose zu fermentieren." Sehr konzentrierter Schneckensaft spaltet selbst reine Watte und Filtrierpapier. Filtrierpapier konnte zur Zeit, wo Karrer das zitierte Buch schrieb, schon zu 30% in Glucose gespalten werden. Immerhin erweist Gerüstcellulose sich nach der Umlösung der Enzymwirkung viel zugänglicher als native Cellulose. „Kein Zweifel besteht dagegen, daß durch die Quellungs- und Umlösungsprozesse die Parallelorientierung der Cellulosemicellen mehr oder weniger stark gestört, das Krystallitgefüge gelockert und die freie Oberfläche entsprechend vergrößert wird. Man hat daher zunächst die Wahl anzunehmen, daß die leichtere Angreifbarkeit ungefällter Cellulose, die im Gegensatze steht zur relativen Enzymfestigkeit nativer Cellulosen, ihre Ursache in der Lockerung des Micellgewebes hat oder aber durch jene Umlagerung im Cellulosemolekül bedingt ist, die der mercerisierten Cellulose auf Grund des veränderten Röntgenspektrums zugeschrieben wird."

Eine andere Art der Cellulosespaltung, auch bei Invertebraten, s. S. 100.

Andere Polyasen bei Wirbellosen. Unter den verschiedenen Polyasen, die bei Wirbellosen beschrieben worden sind, wollen wir nur einige erwähnen. Mannanase und Galaktanase kommen bei Helix, Homarus und Astacus vor. Durch den Saft von Astacus und Homarus wird z. B. aus Corrozomannan Mannose gebildet, ähnlich aus Mannan von Phytelephas macrocarpa, aus Konjakmannan durch Schneckensaft. Verdaut werden auch durch Helixsaft: Raffinose und Stachyose[1]). Bei Schnecken und holzfressenden Käferlarven hat man ein Enzym gefunden, welches Xylan verdaut, wobei Xylose entsteht[2]).

5. Enzymindividuen, Enzymgemische und Enzymketten.

Welche Probleme ergeben sich nun aus der Vergleichung der einheitlichen Enzymgemische wirbelloser Tiere mit den Enzymketten der Säugetiere? Dieses Kapitel kann leider nur eine Anregung sein: die Untersuchungen, die zur Lösung der betreffenden Probleme nötig wären, harren noch ihrer Ausführung.

[1]) Bierry u. Giaja: Verschiedene Mitteilungen in den Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. und Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences, usw. Vgl. ferner Karrer; sowie Oppenheimer, Fermente.

[2]) Sellière, Gaston: Ebenda; vgl. auch die gleichen Handbücher.

Proteasen. Der Magensaft von Astacus wirkt auf Eiweiß (S. 90). Welche Enzyme enthält er? Welche Daten besitzen wir, um seine Protease oder seine Proteasen zu charakterisieren?

Zum Beweise, daß die Invertebratenproteasen dem Trypsin verwandt sei, dienten in der älteren Literatur zwei Argumente: 1. die „alkalische" Reaktion (S. 90), bei der die Verdauung normalerweise verlief, oder aber die Tatsache, daß bei Hinzufügung von Alkali die Verdauung schneller stattfand als in natürlicher Umgebung; 2. das Auftreten einzelner, leicht nachweisbarer Aminosäuren. Was den ersten Punkt betrifft, so ist zu sagen, daß die Bestimmung der Reaktion in der Regel ungenau war; und was den zweiten Punkt betrifft, daß nach neuesten Erfahrungen eine genauere Definition des Begriffs Trypsin möglich ist, vor allem durch die Unfähigkeit des echten Trypsins, Dipeptide zu spalten[1]).

Wir wollen zunächst die Frage nach dem Vorkommen von Pepsin unberücksichtigt lassen; sie wird uns interessieren im Zusammenhang mit den Enzymketten der Säugetiere. Die Frage, ob in den Säften der Wirbellosen „*Trypsin*" vorkommt, kann zur Zeit nicht mit Sicherheit beantwortet werden. Von keinem proteolytischen Enzym eines Wirbellosen besitzen wir hinreichende Angaben über die Kinetik; ja kein proteolytisches Enzym ist bei dieser Tiergruppe unseres Wissens bisher chemisch isoliert worden.

Die Mittel, um Enzyme zu charakterisieren, sind etwa die folgenden, wobei wir uns beschränken auf solche Mittel, die bis zu einem gewissen Grade in der Literatur schon gedient haben, um der Lösung der hier angerührten Frage näherzukommen. Man bestimmt die Menge des entstandenen Produktes in der Zeiteinheit, bei verschiedenen Temperaturen und bei verschiedener Wasserstoffionenkonzentration. Es fragt sich, ob man dabei ein Optimum findet, welches etwa für verschiedene Enzyme bei verschiedenen Tieren verschieden und jeweils charakteristisch ist.

Im Vordermagen des Oligochäten Chaetogaster fand Nierenstein[2]) eine freie Säure (Kongorot, Dimethylamidoazobenzol), die aber mit der Proteolyse des Darmes nichts zu tun hat. Der Magensaft der Holothuria stellati besitzt eine p_H von 5,1—5,6 [Farbstoffmethode[3])]. Der Saft ist also ziemlich *sauer*, wesentlich saurer als das Seewasser (p_H 8,1—8,2). Van der Heyde fand bei Thyone 7,2—7,9, Crozier bei Stichopus während der Verdauung 4,8—5,5, in leeren Tieren 5,0—6,5. Auch bei anderen Wirbellosen wurden derartige Zahlen gefunden, so z. B. für Astacus auch etwa 5, für den Krystallstiel der Lamellibranchiaten 5,4—4,45[4,5]), für den Magen der Gastropoden 5,4—6,8[5]). Allein, wie beim Wirbeltiere, kann man aus der Reaktion des Saftes keinen Schluß auf die Kinetik des proteolytischen Enzyms ziehen! Denn in allen untersuchten Fällen nimmt die Wirksamkeit des Enzyms zu, wenn man die Umgebung alkalischer macht. Ebensowenig wie Trypsin hat auch die Protease der Holothurien ein praktisch feststellbares Alkalioptimum[6]). Ringer vermutet, daß Säugetiertrypsin ein Optimum bei p_H 12,4 hat (wo die Quellung des Eiweißes am stärksten ist); allein bei dieser p_H wird Trypsin so schnell zerstört, daß man seine Wirkung nicht mehr messen kann, denn schon bei p_H 12 wird es fast augenblicklich vernichtet. Oomen hat innerhalb einer p_H-Zone von 2,8—9,2 gearbeitet und gefunden, daß mit zunehmender Alkalinität bei Alkoholtitrierung die Menge des Spaltungsproduktes stets zunimmt, auch wenn man die Versuche über 162 Stunden aus-

[1]) Waldschmidt-Leitz, E. u. A. Harteneck: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 149, S. 203. 1925.
[2]) Nierenstein, E.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 196, S. 60. 1922.
[3]) Oomen, H. A. P. C.: Zitiert auf S. 90.
[4]) Yonge, C. M.: Journ. of the marine biol. assoc. Bd. 14, S. 357. 1926.
[5]) Yonge, C. M.: Journ. of the marine biol. assoc. Bd. 13, S. 939. 1925;
[6]) Ringer: Einfluß der Reaktion auf die Wirkung des Trypsins. I. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 116, S. 107. 1921.

dehnt. Wir geben seine Tabelle hier wieder, aus der sich noch manches entnehmen läßt, was hier unbesprochen bleiben muß.

Holothuria.

p_H des Gemisches	NaOH-Bindung in			Zunahme in 162 Stunden
	0 Stunden	75 Stunden	162 Stunden	
3,2	4,95	6,40	7,75	2,80
4,2	4,15	5,75	6,85	2,70
5,2	3,05	5,35	7,05	4,00
6,2	4,25	6,75	8,95	4,70
7,2	3,30	6,25	8,80	5,50
8,2	3,80	7,80	12,45	8,65
9,2	3,00	8,70	11,90	8,90

Daß bei höherer p_H auch hier eine Vernichtung des Enzyms beginnt, scheint aus der letzten Zahlenreihe hervorzugehen. — Dagegen fand C. M. Yonge ein bestimmtes p_H-Optimum für die Amylase des Krystallstieles von Ostrea bei 5,9[1]).

Neben diesen Fällen gibt es auch Tiere mit ausgesprochen *alkalischer Reaktion des Darmsaftes*[2]). Bei der Rosenkäferlarve (Potosia cuprea Fbr.) ist die Reaktion im Vorderdarme neutral bis schwach alkalisch, im Mitteldarm ausgesprochen alkalisch (Phenolphthaleinpapier schwach rot). Erst im Rectum tritt schwachsaure Reaktion auf, vermutlich verursacht durch die Gärungsprodukte der gefressenen Cellulose (vgl. S. 55).

Einige Daten aus der Literatur scheinen zur Annahme zu berechtigen, daß im Safte einiger Wirbelloser *Puffermischungen* vorkommen. Biedermann[3]) vermutet, daß im Safte der Larve von Tenebrio molitor Mononatriumphosphat vorkommt, dem die saure Reaktion auf Lackmus zuzuschreiben sei. Die hierbei erzielte Färbung sei genau die gleiche, welche man erhält, wenn man die Reaktion einer Mischung von Mononatriumphosphat mit etwas Ammoniak mit dem gleichen Lackmuspräparat prüft. Ähnliches gilt wohl für den Saft von Astacus. Der Regenwurm hat am Vorderarme Kalkdrüsen, die an den Darminhalt kleine Kalkkrystalle (kohlensaurer Kalk) abgeben. Diesen Krystallen wird eine Pufferwirkung zugeschrieben[4]), die von besonderer Bedeutung sein soll gegenüber den Humussäuren, die reichlich in der Nahrung dieser Tiere vorkommen.

Stets ist es den vergleichenden Physiologen aufgefallen, daß die Enzyme kaltblütiger Tiere ein *Temperaturoptimum* besitzen, wie es den Enzymen der Warmblüter zukommt, eine Temperatur, die bei den Kaltblütern (in gemäßigten Zonen) nicht erreicht wird. Dies hat sich auch bei den Versuchen mit Wirbellosen ergeben. So fand man im Krystallstiel von Mya[5]) ein Temperaturoptimum von 32°, für den Magensaft der Holothurien[6]) ein Temperaturoptimum bei etwa 40° (Alkoholtitrierung); für die Amylase im Krystallstiel von Ostrea[7]) 43°,

[1]) Yonge, C. M. 1925: Zitiert auf S. 97.

[2]) Werner, Erich: Die Ernährung der Larve von Potosia cuprea Fbr. (Cetonia floricola Hbst.). Ein Beitrag zum Problem der Celluloseverdauung bei Insektenlarven. Zeitschr. f. Morphol. u. Ökol. d. Tiere Bd. 6, S. 150. 1926.

[3]) Biedermann: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 72, S. 105. 1898.

[4]) Harrington: Journ. of morphol. Boston Bd. 15, Suppl. S. 105. 1900.

[5]) Yonge, C. M.: Brit. journ. of exp. biol. Bd. 1, 1924.

[6]) Oomen, H. A. P. C.: Zitiert auf S. 90.

[7]) Yonge, C. M.: Journ. of the marine biol. assoc. Bd. 14, S. 356. 1926.

in der Mitteldarmdrüse 44,5°; ja, für den Magensaft von Nephrops[1]) merkwürdigerweise das Optimum der Amylase bei 57°. Doch wurde am Pepsin des Hechtes beobachtet[2]), daß es gegenüber höheren Temperaturen empfindlicher ist als Hundepepsin: bei 39° wird die Wirkung des Hechtpepsins herabgesetzt, die des Hundepepsins nicht; auf Fibrin wirkt Hechtpepsin zwischen 0° und 20° stärker ein als Hundepepsin.

Wenn wir alle diese Daten übersehen (so ungenau sie auch noch sein mögen), so müssen wir zugeben, daß wesentliche Unterschiede zwischen dem Vertebratentrypsin und dem proteolytischen Enzyme der Wirbellosen sich nicht ergeben haben! Eine entsprechende Zunahme der Wirkung mit der Alkalinität, ferner daß auch hier die mehr und mehr optimale Reaktion für das Enzym zugleich schädlich ist, ergibt sich mit einiger Wahrscheinlichkeit aus beistehender Tabelle; außerdem könnte man diese Tatsache auch aus dem Umstande erschließen, daß die natürlichen Säfte stets eine Reaktion besitzen, die eher konservierend für das Enzym als optimal für seine Wirkung ist.

Künftige Untersuchungen nach den Methoden Willstätters werden zu entscheiden haben, ob die Protease der Invertebraten *einheitlich ist, oder als ein Gemisch von Trypsin und Erepsin* oder gar von mehr Enzymen aufzufassen ist. Nach den letzten Resultaten der Schule Willstätters muß die obige Annahme (S. 90), daß die Proteolyse bei Wirbellosen das Werk eines einzigen „Urenzyms" sei, als sehr zweifelhaft angesehen werden! E. Waldschmidt-Leitz spricht beim Säugetier von vier Enzymen: dem Pepsin, dem Trypsin, dem Trypsin plus Enterokinase und dem Erepsin. „Für eine Vertretbarkeit der vier Enzymtypen liegt kein Anhaltspunkt vor." Bekanntlich faßt Willstätter und seine Schule das Eiweißmolekül als ein System mit komplizierten chemischen Bindungen auf, denen die Vierzahl der Enzyme entsprechen soll. Damit aber ist für die Vergleichende Physiologie ein ganz neues Gebiet von Problemen gegeben, die vorerst nur als Probleme besprochen werden können. Die Enzyme werden eine neue Definition erhalten müssen, nicht mehr nach Maßgabe ihrer optimalen Reaktion, sondern nach Maßgabe der spezifischen chemischen Bindung (als Teil des Gesamtverbandes, in welchem innerhalb des Eiweißmoleküls die Aminosäuren stehen), die sie zu lösen vermögen. Somit taucht die Frage nach dem Vorkommen von „Pepsin" bei den Invertebraten wieder auf, d. h. nach einem Enzyme, das nur hochmolekuläre Eiweißkörper anzugreifen vermag, aber keine Peptone verdaut.

Ein erster Schritt in dieser Richtung sind neuere Untersuchungen von G. C. Hirsch, die 1927 in der Zeitschrift für vergleichende Physiologie publiziert werden. Hirsch ließ denselben Magensaft von Astacus einwirken auf Casein und tief abgebautes Pepton Fe carne (Witte Rostock). Wird nun die Enzymkraft in bestimmter Weise zu verschiedenen Zeiten nach Nahrungsaufnahme geprüft, so ergibt sich für die Menge der „Caseinase" und „Peptonase" je eine Kurve mit zwei Höhepunkten binnen 6 Stunden (S. 89). Aber die Kurven sind nicht gleich! Sie folgten vielmehr in ihren Maxima und Minima aufeinander. Daraus ergibt sich, daß die Kraft der Protease für hochzusammengesetzte und tiefabgebaute Eiweißkörper rhythmisch in reziprokem Verhältnis stehen. Diese eigentümlichen Befunde werden vermutlich am besten durch die Annahme von zwei verschiedenen Proteasen im Magensaft von Astacus erklärt.

Es gibt auch bei Haifischen im Magen ein als Pepsin beschriebenes Enzym, das bei „neutraler" Reaktion, allerdings in viel geringerem Grade als bei saurer

[1]) Yonge, C. M.: Brit. journ. of exp. biol. Bd. 1, S. 375. 1924.
[2]) Rakoczy, A.: Hecht- und Hundepepsin. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 58. 1913.

Reaktion, zu verdauen imstande ist[1]). Trypsin und Erepsin wird man mit der Methodik Willstätters voneinander trennen müssen. Vor allem wird man den vorverdauenden Säften der phagocytierenden Tiere, verglichen mit den Magensäften der anderen, besondere Aufmerksamkeit schenken müssen.

Carbohydrasen. Dies gilt auch, wie schon angedeutet, für die Carbohydrasen. Wir wollen annehmen, daß auch bei den Wirbellosen die Disaccharide durch besondere Enzyme verdaut werden, daß es also neben der Lichenase und der Amylase auch noch besondere Cellobiasen, Maltasen, Invertasen, Lactasen usw. gibt. Jedenfalls aber kommen alle diese Enzyme stets zusammen in einem Safte vor. Dies gilt z. B. für Invertase, die nach verschiedenen Untersuchern vorkommt im Speichel und im Kropfsafte der Weinbergschnecke, sowie im Magensafte des Flußkrebses. Das gleiche gilt für Maltase, die nach unseren Untersuchungen (Osazon, Barfodts Reaktion, quantitative Bestimmung der Reduktion) in allen Säften vorkommt, die Stärke verdauen. Endlich für Cellobiase nach Karrers Untersuchungen. Einige Besonderheiten mögen hier folgen.

Der Extrakt aus der Speicheldrüse von Helix pomatia, der ziemlich schnell Stärke zu verdauen imstande ist, hatte in einem Falle nach 24 Stunden erst 10% Rohrzucker verdaut, während der Kropfsaft schon nach 3—4 Stunden alles invertiert hatte. Der Magensaft von Astacus fluviatilis invertierte innerhalb 24 Stunden nur 30% Rohrzucker, dagegen macht er innerhalb 2 Stunden aus Stärke ungefähr 100% Glucose. Wenn man diesen Versuch mit dem Kropfsafte der Weinbergschnecke unter quantitativ genau gleichen Bedingungen macht, dann erhält man nach 1 Stunde erst 50% Spaltung; 100% Glucose konnten wir erst nach etwa 24 Stunden nachweisen bei einem Safte, der, verglichen mit dem Magensafte vom Flußkrebs, so energisch auf Rohrzucker wirkt.

Einige Versuche über Cellobiase, das Teilenzym der Schneckenlichenase, hat P. Karrer[2]) ausgeführt. Es gelang ihm, im Helixkropfsaft durch fraktionierte Adsorption die Lichenase frei zu erhalten von der Cellobiase, d. h. er erhält ein Enzym, das Reservecellulose verdaut, dagegen aber Cellobiose intakt läßt. Leider gelang es ihm nicht, in den Verdauungsprodukten der so gereinigten (aber geschwächten) Lichenase Cellobiose nachzuweisen.

Bei Säugetieren kommt praktisch diese Vereinigung von Polysaccharasen mit Disaccharasen nicht vor. Dagegen findet Vonk[3]) bei Knochenfischen (Karpfen) im Pankreas Amylase und Maltase. Erst bei höheren Wirbeltieren tritt die erwähnte Trennung des Endenzyms vom Anfangsenzym auf. Eine Darmmaltase fehlt dem Karpfen vermutlich vollkommen (die geringe Wirkung dürfte adsorbiertem Pankreasenzym zuzuschreiben sein). Dagegen ist die Verteilung der Proteasen bei den Fischen auf Pankreas und Darm die gleiche wie bei den Säugetieren.

Ganz andere Probleme ergeben sich bei **„biologischer" Betrachtungsweise.** Wir sahen: bei Wirbellosen ein einheitlicher Saft, bei den Säugetieren Enzymketten. Wenn wir uns zunächst auf den Unterschied zwischen Pankreassaft

[1]) Sogar bei alkalischer Reaktion wirkt Pepsin von Rochen und Haifischen, aber sehr langsam: Schleimhautextrakt oder reiner Magensaft plus Natriumcarbonat 1,5—2% bei 15—20° löst Fibrin innerhalb 1—5 Tagen. (Weinland, E.: Zeitschr. f. Biol. Bd. 41, S. 35. 1901.) — Auch Hechtpepsin verdaut bei Abnahme des Säuregrades besser als Hundepepsin (A. Rakoczy).

[2]) Karrer, P.: Zitiert auf S. 95.

[3]) Vonk, H. J.: Die Verdauung bei den Fischen. Wird erscheinen in Zeitschr. f. vergl. Physiol. 1927 (Dissert. Zool. Laborat. Utrecht).

mit Enterokinase und Darmsaft bei den Vertebraten beschränken, so ergibt sich ja ohne weiteres, daß es sich bei der Vergleichung nur um quantitative Unterschiede handeln kann. Denn wir wissen durch Willstätter und seine Schule, daß der Darmsaft und auch der Pankreassaft sowohl Trypsin als Erepsin enthalten. Beide Säfte unterscheiden sich aber dadurch, daß im Pankreassafte das Trypsin, im Darmsafte das Erepsin vorherrscht. „Biologisch" gesprochen, finden wir bei den Säugetieren also folgendes: Magen und Darmsaft bereiten die Verdauung vor, ihre Vollendung ist das Werk des Darmsaftes. Das gilt natürlich auch für die Kohlenhydratverdauung. Diese Trennung der verschiedenen Phasen fehlt den Wirbellosen nun ganz bestimmt, während sie bei den Säugetieren überall vorkommt. Bei einigen Wirbeltieren fehlt die Magenverdauung (z. B. den Cyprinoiden). Für diese gilt natürlich auch das Pepsinproblem im Sinne Willstätters.

Man kann bei vielen Tieren eine *Vorverdauung* und eine *definitive* Verdauung unterscheiden (Abb. 32 u. 61). Bei den Säugetieren ist die Vorverdauung das Werk der Säfte lokalisierter Drüsen: des Magens und des Pankreas: große Mengen Saft ergießen sich dabei auf die Nahrung und bereiten die definitive Verdauung vor, ohne jedoch zu 100% den Zustand zu erreichen, in dem die Eiweißstoffe (und Kohlenhydrate) praktisch resorbiert werden können. Die *definitive Verdauung* ist das Werk einer extensiven Absonderung, nämlich längs des ganzen Dünndarms. Diese Verteilung spielt offenbar bei der Ernährung der Vertebraten eine große Rolle. Eine Überschwemmung des Blutes mit Verdauungsprodukten, die stattfinden müßte, wenn die Vorverdauung zugleich Endprodukte lieferte, wird durch diese Trennung vermieden. Bei den Wirbellosen findet die Verdauung dahingegen öfter statt in Räumen, die entweder für Verdauungsprodukte gänzlich impermeabel sind, oder diese doch nur durch langsame Diffusionsprozesse, ohne echte Resorption, hindurchlassen[1]). Diese Tatsache muß von großer Bedeutung sein für den Schutz des Tieres vor einer Überschwemmung mit Produkten[2]). Im Zusammenhang mit dem geringen Stoffverbrauche dieser Tiere ist hier durch die Langsamkeit der Verdauung und nicht durch Trennung in eine Vorverdauung und eine definitive Phase der Verdauung der Organismus vor Überschwemmung mit Produkten geschützt.

Die schützende Wirkung der Enzymketten bei den Wirbeltieren erhellt auch aus der folgenden Tatsache, die wir im Kapitel über Resorption noch erwähnen werden, daß nämlich der Wirbeltierdarm Saccharobiosen praktisch nicht hindurchläßt, solange das Epithel lebt. Durch den Darm einer Schnecke geht aber Rohrzucker fast ebenso schnell wie Traubenzucker[3]).

Wir hoffen, daß diese Übersicht eine Anregung sein wird, um die Enzyme der Wirbellosen in die moderne Enzymforschung mit einzubeziehen. Die Allgemeine und die Vergleichende Physiologie werden dabei lernen können.

[1]) Vgl. den Artikel „Vergleichende Probleme der Resorption" in diesem Handbuche.

[2]) Durch den Umstand, daß die Produkte der Verdauung daselbst nicht resorbiert werden, wird die Verdauung innerhalb der Mägen oder Kröpfe gehemmt.

[3]) Jordan, H. J.: Zitiert auf S. 71.

Über tierverdauende Pflanzen.

Von

Karl Suessenguth

München.

Zusammenfassende Darstellungen.

Darwin, Ch.: Insectivorous plants. London 1875. Deutsch von V. Carus. Stuttgart 1876. — Goebel, K.: Pflanzenbiologische Schilderungen. Bd. II. Marburg 1891 u. 1893. Chem.-physiol. Literatur bei Czapek, F.: Biochemie der Pflanzen. 2. Aufl., Bd. II, S. 321 ff. — Diels, L.: Droseraceae. Pflanzenreich. Bd. IV, S. 112. Leipzig 1906. — Macfarlane: Sarraceniaceae, Nepenthaceae. Pflanzenreich. Bd. IV, S. 110 u. 111. Leipzig 1908.

Die sogenannten Insectivoren, Carnivoren oder fleischfressenden Pflanzen sind zu charakterisieren als Pflanzen mit normal grünen Blättern, die aber mit besonderen Einrichtungen zum Festhalten und Töten, evtl. auch zum Anlocken kleinerer Tiere ausgestattet sind und ihre Beute hernach weitgehend zu verdauen und zu resorbieren vermögen. Es sind aber keineswegs nur Insekten, die diesen Organismen Nahrung liefern, auch kleine Krebstiere, Würmer, Spinnentiere, Tausendfüßler, Rotatorien usw. kommen in Betracht. Außerdem kann von einer eigentlichen Freßbewegung („-voren") nur bei einer einzigen Gattung (Utricularia) die Rede sein. Die Bezeichnung insectivor erscheint daher nicht ganz zweckentsprechend, ebensowenig aber der Terminus carnivor, sowohl wegen der gleichen Nachsilbe als, weil man bei niederen Tieren nicht wohl von Fleisch sprechen kann. Abzulehnen ist auch die Bezeichnung „tierfangend", weil hierdurch gar nicht der wesentliche Punkt getroffen wird. Viele Pflanzen fangen Tiere (s. S. 103), ohne ihnen Nährstoffe zu entziehen. Es erscheint demnach am zweckmäßigsten, von *tierverdauenden* Pflanzen zu sprechen. Pathogene Bakterien, auf Tieren parasitierende oder auf Tierleichen lebende Pilze verwenden zwar auch zu ihrer Nahrung Stoffe des Tierkörpers, doch handelt es sich hier um das Substrat, nicht um die eingeführte Nahrung, in Verbindung mit der wir allein das Wort Verdauung gebrauchen.

Über die morphologischen Verhältnisse, die hier nicht behandelt werden können, findet man die ausführlichsten Angaben bei Goebel (s. oben).

Name, systematische Stellung und Verbreitung der Pflanzen, welche hier in Betracht kommen, seien im folgenden tabellarisch angegeben:

Nepenthes (Nepenthaceae)	ca. 40	Arten, meist indomalaiisch,
Sarracenia (Sarraceniac.)	6	Arten, atlantisches Nordamerika,
Darlingtonia „	1	Art, Californien,
Heliamphora „	1	„ Roraimagebirge zwischen Guayana und Brasilien,
Cephalotus (Cephalotac.)	1	„ Westaustralien,
Drosera (Droseraceae)	ca. 100	Arten, ubiquitär, mit Ausnahme der Arktis,
Drosophyllum „	1	Art, Portugal, Südspanien, Marokko,

Roridula (Droseraceae)	2 Arten,	Südafrika (neuerdings z. d. Pittosporaceen gestellt),
Dionaea „	1 Art,	Nordkarolina,
Aldrovanda „	1 Art,	einzelne kleine Verbreitungsbezirke in Europa, Asien, Queensland,
Pinguicula (Lentibulariac.)	ca. 30 Arten,	nördl. gemäßigte Zone der Alten und Neuen Welt, Anden,
Utricularia „	„ 250 „	gemäßigte Zonen u. Tropen,
Genlisea „	10 Arten,	trop. Amerika, 1 Art in Afrika
Polypompholyx „	3 Arten,	Australien, Südamerika,
Biovularia „	1 Art,	Westindien,
Byblis (Ochnaceae?)	2 Arten,	Westaustralien.

Inwieweit der Nachweis, daß die aufgeführten Pflanzen wirklich Tiere verdauen, geführt ist, wird unten dargelegt werden. Außerdem gibt es zahlreiche Blütenpflanzen, die zwar kleine Tiere in großer Zahl zu fangen, d. h. mittels ihrer von Drüsenhaaren stammenden Sekrete festzuhalten vermögen, denselben aber, soweit wir bis jetzt unterrichtet sind, keine Nährsubstanzen entziehen, z. B. Mirabilis longiflora, Salvia glutinosa, Malachium aquaticum, Cerastium glutinosum, Primula-, Saxifraga- und Silene-Arten, ferner die Gattungen Bartschia und Lathraea. Ebensowenig ist echte Verdauung nachgewiesen für die sackartigen Blattorgane einiger tropischer Lebermoose, besonders der Gattungen Colura, Physiotium, Pleurozia und Anomoclada.

Nach Zopf[1]) verfangen sich im Mycel eines Schimmelpilzes, Arthrobotrys oligospora, des öfteren Nematoden, nach H. Sommerstorff[2]) an besonders ausgebildeten Kurzhyphen einer Saprolegniacee, Zoophagus insidians, Rotatorien. Daß es sich in letzterem Falle und in ähnlichen um mehr als zufällige Ereignisse handelt und tatsächlich eine Ausnützung der Tierkörper durch die Pilzhyphen stattfindet, ist von N. Arnaudow, Flora 116, 1923 und 118/119, 1925 dargelegt worden.

Die dem Tierfang dienenden Apparate sind sehr verschieden, stets handelt es sich jedoch um umgebildete Blätter oder Blatteile. Bei Drosera, Drosophyllum, Byblis, Roridula und Pinguicula finden sich in Vielzahl auf den Blattflächen angeordnet *Klebdrüsen* mit der Wirkungsweise von Leimruten; bei Dionaea und Aldrovanda *Klappfallen* (das Scharnier der Falle bildet die Blattmittellinie); bei Nepenthes, Sarracenia, Darlingtonia, Cephalotus als Fallgruben wirkende Hohlräume: *Schlauchfallen*; bei Genlisea *Reusenfallen* (Haare als Reusenstacheln in röhrenförmigen Blättern mit gerollten Endteilen); bei submersen Utricularien *Saugfallen* mit Ventilklappe. Die Tiere werden eingeschluckt infolge negativen Druckes im Blaseninnern, worauf sich der Eingang wieder wasserdicht schließt. Literatur bei A. Czaja, Pflügers Archiv 206, S. 554 ff. 1924.

Mannigfache Vorrichtungen veranlassen die *Anlockung* der Tiere, so auffallende Färbung, anlockende Gerüche, scheinbare Nektartropfen (glitzernde Schleimtropfen), echter Nektar. Der reichlich ausgeschiedene zähe *Schleim* hüllt in manchen Fällen (Dionaea, Aldrovanda, Drosera) die gefangenen Tiere ± ein, und diese ersticken darin. Bei Kannen, die reichlich Flüssigkeit enthalten (Nepenthes, Cephalotus), wird dagegen ein Ertrinken der Tiere die Regel sein.

Die Schleimsekretion erfolgt plötzlich in erhöhtem Maß, z. B. (bei Drosera) nach Fütterung mit Insekten, Fleisch, Brot, Käse, Mannit, Rohrzucker, Hämoglobin. Nach Beginn der Resorption gehen in den Drüsenzellen meist bemerkenswerte Veränderungen vor sich. Der Zellinhalt wird plötzlich durch feine, eiweißhaltige und wahrscheinlich als Teilvakuolen zu bezeichnende Bläschen

[1]) Zopf: Nova Acta Leopold. Bd. 52, S. 321. 1888.
[2]) Sommerstorff, H.: Österr. botan. Zeitschr. Bd. 61, S. 361. 1911.

getrübt, die sich dann zu größeren Ballen vereinigen (Aggregationen Darwins). Die Aggregation beginnt in der gereizten Drüse und schreitet in der Emergenz von Zelle zu Zelle abwärts. In den nicht gereizten muß der Reiz sich zunächst bis zur Drüse hinauf fortpflanzen, denn zuerst tritt in der Drüse die Sekretion, dann erst die Aggregation in den Zellen ein, die nun auch hier abwärts fortschreitet. Erst wenn die Haare sich wieder geradestrecken, werden die Ausfällungen wieder gelöst. Die Aggregation kann durch Stoffe verschiedener Art hervorgebracht werden, wie z. B. Eiweiß, Pepton, Asparagin, Pepsin, Phosphorsäure, Phosphate und Äthylalkohol. HCl, Milchsäure, H_2SO_4 und Neutralsalze (Na-, K- und NH_4-Nitrat); einige Alkaloide (Coffein, Theobromin, Chinin) sind in den geprüften Konzentrationen ohne Einfluß. Die Basen und Alkaloide, die in den Zellen eine Gerbstoffällung hervorbringen, können sogar die Wirkung der Reizstoffe aufheben und eine vorhandene Aggregation verhältnismäßig schnell zum Zurückgehen bringen[1]). Bei starker chemischer Reizung schließt sich an die Aggregation gewöhnlich eine Ausfällung im Zellsaft („Granulation") an. Über die physikalisch-chemischen Ursachen der Aggregation ist Näheres nicht bekannt.

Bei Dionaea wie bei Drosera werden die reichlich ausgeschiedenen Sekrete während und gegen Schluß des Verdauungsprozesses wieder mit eingesogen, das wiedergeöffnete Blatt erscheint trocken.

Seit den Versuchen Darwins wissen wir, daß Fleischstückchen und gewisse Eiweißpräparate ebenso verdaut werden wie gefangene Tiere. Eiweißwürfel werden auf Droserablättern in 1—2 Tagen aufgelöst, die entstandene klebrige Flüssigkeit nach ca. 3 Tagen resorbiert. Drosophyllum und Nepenthes arbeiten wesentlich rascher. Zum Schluß bleiben stets nur die aus Chitin bestehenden Teile der Tiere übrig. Der direkte Beweis für die Aufnahme von Stoffen liegt einesteils im Schwinden des dargebotenen Materiales, andernteils in Veränderungen des Zellinhaltes der Drüsen, z. B. im Auftreten von Fettkugeln. Das Drosera-Enzym greift [nach W. Robinson[2])] auch trockenes Ovalbumin, Fibrin, Nucleoproteid stark an, weniger stark Acidalbumin, Alkalieiweiß und Edestin, gar nicht Kollagen und Elastin. Das Sekret von Pinguicula löst Muskeln von Insekten, Fleisch, Knorpel, Eiweiß, Fibrin, Gelatine, Milchcasein. Auch Pollenkörner und Pflanzensamen werden ausgesogen, letztere nach Maßgabe der Durchdringlichkeit der Schalen. Künstlich präpariertes Casein und Leim reizen zwar die Drüsen stark, werden aber wie bei Drosera nur teilweise gelöst. Dionaea resorbiert ebenfalls Eiweiß, Fleisch, Gelatine und einige andere N-haltige Substanzen, dagegen nicht Casein oder Käse.

Für die physiologische Betrachtung empfiehlt es sich, die eingangs in Betracht gezogenen Pflanzen in zwei Gruppen zu gliedern. Eine Anzahl von Pflanzen muß hier allerdings von vornherein ausgeschieden werden, weil sie physiologisch zu wenig bekannt sind, so Roridula, Genlisea, Heliamphora, Biovularia.

Zur ersten Kategorie sind die zu stellen, die *proteolytische Enzyme* und *Säuren* in ihren Sekreten enthalten, so daß man mit weitgehender Berechtigung von *echter Verdauung* sprechen kann. Hierher gehört vor allem Nepenthes, Drosera, Drosophyllum, Pinguicula, Dionaea, Byblis [letztere nach A. Bruce[3])]. Die Anwesenheit von Bakterien in den Kannen von Nepenthes usw. ist physiologisch nicht von Bedeutung, die Verdauung tritt auch in aseptisch entwickelten Kannen ein. Die Eiweiß*lösung*, insbesondere das Verdauungsenzym, hat mit den Bak-

[1]) Åkermann, Å.: Untersuchungen über die Aggregation usw. Botan. Notiser 1917.
[2]) Robinson, W.: Torreya Bd. 9, S. 109. 1909.
[3]) Bruce, A.: Notes from roy. bot. Garden Edinbourgh Nr. 16, S. 9. 1905 u. Nr. 17, S. 83. 1907.

terien nichts zu tun; erst bei übermäßigem Insektenfang tritt Verwesung ein. Die späteren Ausführungen über Enzyme beziehen sich vorzugsweise auf diese erste Kategorie. — Nepenthes ist schon wegen der Größe des Materials physiologisch am besten bekannt. Der Glycerinextrakt aus Kannen behält nach Vines monatelang unveränderte Verdauungskraft. Mit Alkohol läßt sich das Enzym ohne Verlust seiner Wirksamkeit fällen, bei einer Temperatur von 100° wird es zerstört, Filtration durch Berkefeldfilter beeinträchtigt die Wirkung. — Pepton wird aus in die Kannen eingefüllten 0,1 proz. HCOOH-Lösungen schnell resorbiert. Nach Beobachtungen in den Tropen werden eingeworfene Tiere bald getötet, schnell, aber ohne Fäulnis, zersetzt. Entleert man die Kannen durch Ausgießen, so wird die Flüssigkeit von den Drüsen aus wieder ersetzt. Der Ort der Sekretion und Nahrungsresorption fällt hier in den Drüsen zusammen. — Auch bei Dionaea tritt keine Fäulnis ein. Die dargereichten Portionen dürfen nur nicht zu groß sein. Goebel führte ferner den Nachweis, daß bei Drosera, Drosophyllum und Pinguicula gleichfalls echte, nicht bakterielle Verdauung vorliegt. Das Vorhandensein von Säure in den Sekreten dieser Pflanzen schließt an sich das Aufkommen der meisten Bakterien aus. Bei Aldrovanda setzt keine Verwesung ein, wohl aber eine Resorption. Speziell mit Rücksicht auf die Verhältnisse bei der verwandten Dionaea sind wir auch hier zur Annahme echter Verdauung berechtigt.

Utricularia galt lange Zeit als Insectivore ohne verdauendes Enzym. Die Zersetzung sollte durch Mikroorganismen bewirkt werden. Die Resorption der gelösten Substanzen erfolgt jedenfalls durch die 4- oder 2 armigen Haare an der inneren Blasenwand. Fäulnis tritt in den Blasen nicht ein, Eiweißspaltprodukte mit NH_2- oder NH-Gruppen sind nicht nachzuweisen[1]). Nach Luetzelburg soll nun hier ein tryptisches Ferment in geringer Menge vorhanden sein. Der Stoff, der die Fäulnis verhindert, ist wahrscheinlich eine Benzoesäure-Verbindung. Es würde sich demnach um eine echte Verdauung, keine indirekte, bakterielle handeln und Utricularia in Kategorie 1 aufzunehmen sein. Gesichert ist jedenfalls die Anwesenheit einer fäulnishemmenden Substanz.

Bei *Cephalotus* konnten bis jetzt keine verdauenden Enzyme nachgewiesen werden, wohl aber *fäulnishemmende Stoffe*, die ähnlich wie z. B. 0,1 proz. Essigsäure oder Ätherspuren die Fleischfäulnis hintanhalten. Fleisch und Fibrin zerfällt im Innern der ziemlich viel Sekretflüssigkeit enthaltenden Schlauchblätter nicht schneller als außerhalb. Die Reaktion der Flüssigkeit wurde wechselnd befunden. Fäulnisgeruch war nicht zu beobachten, auch wenn viele tote Tiere, Bakterien, Fleisch oder Pepton im Kanneninhalt vorhanden war. Pepton wird aus Lösungen teilweise resorbiert, wie der colorimetrische Vergleich der Biuretreaktionen von Probe und Stammlösung zeigt (ob als solches?). Nach diesen Befunden liegt keine echte Verdauung vor, sondern Zersetzung durch Mikroorganismen. Erst die Zersetzungsprodukte scheinen verwertet zu werden. Streng genommen handelt es sich hier also um keine tierverdauende Pflanze.

Zu einer zweiten, provisorischen *Kategorie* ist Sarracenia und Darlingtonia zu stellen, in deren Kannen weder verdauendes Enzym noch fäulnishemmende Stoffe im Sekret mit aller Bestimmtheit nachgewiesen werden konnten. Ist hier eine Resorption von Nährstoffen aus den Tierkörpern möglich, so geht diese nach der älteren Anschauung auf die Tätigkeit von Bakterien zurück und erst die entstehenden löslichen Zersetzungsprodukte können von der Pflanze verwertet werden, die demnach sich eigentlich saprophytisch ernähren würde. Es muß aber darauf hingewiesen werden, daß neuerdings für Sarracenia andere

[1]) v. Luetzelburg: Beiträge zur Kenntnis der Utricularien. Flora Bd. 100. 1910.

Resultate als früher erhalten wurden. Nach W. S. Gies[1]) wirkt nämlich Glycerinextrakt der Kannen plus einer kleinen Menge HCl oder Oxalsäure auf Fibrin mäßig verdauend. Auch nach Angaben von Fenner[2]) scheint wenigstens ein verdauendes Enzym vorzuliegen. Die Auflösung der Insektenleiber erfolgt jedenfalls langsamer als in den Kannen der Nepenthes. Wasser und die darin gelösten organischen und anorganischen Verbindungen werden durch die Kannen aufgenommen. Es läßt sich dies durch Eingießen einer bestimmten Flüssigkeitsmenge, Abdichten derselben und nachherige, d. h. etwa nach 2—3 Tagen erfolgende Vergleichsmessung nachweisen. Derartige Tätigkeit der Blätter ist aber auch bei Nichtinsectivoren mehrfach bekannt geworden. Fäulnisgeruch wurde meist nicht beobachtet, obwohl zahllose Bakterien sich vorfanden; es läßt dies die Anwesenheit einer Fäulniserregern gegenüber antiseptisch wirkenden Substanz vermuten, über die Näheres jedoch nicht bekannt ist. Fenner nimmt an, daß der unterste Teil des Schlauches als Absorptionszone fungiert. Speziell in dieser Partie tritt auch nie Verwesung ein.

Eigentümlich ist der *Farbwechsel*, der nach dem Fang von Tieren vielfach zu erkennen ist: ungefütterte Utricularia-Blasen sind rot (Anthozyan), gefütterte werden alsbald blau. Dies ist darauf zurückzuführen, daß der zuerst sauere Zellsaft der Blasenwandzellen alkalisch geworden ist. Die hellroten Drüsenköpfchen von Drosera werden nach dem Fang trübpurpurn, die von Drosophyllum schwarzrot.

Früher nahm man für die tierverdauenden Pflanzen nur *ein* dem Pepsin verwandtes Sekretions- oder Ekto*enzym* an, welches die nativen Eiweißstoffe zu Peptonen umwandelt, die ihrerseits resorbiert werden können. In neuerer Zeit hat Vines[3]) als Verdauungsprodukte bei Nepenthes Deuteroalbumose, Pepton *und* Aminosäuren (Leucin) angegeben, sowie den positiven Ausfall der Tryptophanprobe. Daraus war zu schließen, daß neben dem früher schon sicher nachgewiesenen pepsinähnlichen Enzym auch noch ein Erepsin in der Schlauchflüssigkeit vorhanden sei, das die von ersterem gebildeten Peptone weiter abbaut.

Abderhalden u. a.[4]) konnten aber für Nepenthes und Drosera im Gegenteil nachweisen, daß z. B. Glycyl-l-Tyrosin durch die Enzyme dieser Pflanzen nicht angegriffen wird. Ebenso fand White[5]) bei Drosera-Arten nur Pepsin, kein Erepsin und keine Aminosäuren. Der Befund von Vines — Vorhandensein von peptolytischem Erepsin und Bildung von Aminosäuren — ist demnach nicht aufrechtzuerhalten, vielmehr *hat man*, wie bisher, *nur ein wirksames Enzym in der Art des Magenpepsins anzunehmen*. Daß Magenpepsin und Insectivorenpepsin identisch sind, läßt sich einstweilen natürlich nicht beweisen.

Außerdem kommt in den Blättern von Pinguicula- und Drosera-Arten noch ein Labenzym vor, das sich aber von dem Chymosin des Kälbermagens unterscheidet. Milch, kuhwarm über die Blätter gegossen, rasch filtriert und 1—2 Tage stehengelassen, wird zähflüssiger, eine Ausfällung (Trennung von Molken und Topfen wie bei Lab) tritt aber scheinbar nicht ein. Ähnliche Eigenschaften besitzen übrigens viele proteolytisch wirksame Pflanzensäfte, so von Ananas, Carica Papaya, Galium verum, Ficus carica, von Leptomsträngen, Samen, niederen Pilzen usf.

[1]) Gies, W. S.: Journ. of New York bot. Gar den Bd. 4, S. 38. 1903. — Meyer, G. M. u. W. S. Gies: Biochem. Zeitschr. Bd. 3, Ref. Nr. 1992. 1905.

[2]) Fenner: Flora Bd. 93, 1904.

[3]) Vines: Ann. of botany Bd. 23, S. 1. 1909.

[4]) Abderhalden, E. u. Teruuchi: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 49, S. 21. 1906. — Abderhalden, E. u. Brahm: Ebenda Bd. 57, S. 342. 1908.

[5]) White: Proc. of the roy. soc. of London, Ser. B. Bd. 83, S. 134. 1910.

Für das Vorhandensein von diastatischen, invertierenden usw. Enzymen boten sich keine genügenden Anhaltspunkte, so daß es den Anschein hat, als wenn nur Eiweißkörper angegriffen würden.

In vielen Sekreten finden sich ferner *Säuren*; werden diese neutralisiert, so hört auch die Verdauung auf. Es soll sich dabei handeln um: Ameisensäure (bei Dionaea, Drosophyllum und Drosera nach Goebel u. a., für Drosera bestritten von Frankland, für Drosophyllum bestritten von A. Meyer und A. Dewèvre[1]), ferner Propion-, Butter- und Valeriansäure, evtl. auch Citronensäure und Apfelsäure. Anorganische Säuren, z. B. HCl, die man hätte erwarten können, wurden bisher nicht festgestellt. Im Sekret von Utricularia fand v. Luetzelburg[2]) angeblich Benzoesäure. In den Blättern und Drüsen von Pinguicula kommt ebenfalls Benzoesäure vor.

Die Bedeutung des Säurevorkommens ist eine mehrfache. Einmal werden die Bakterien, die nicht säureresistent sind, ferngehalten (antiseptische Wirkung). Ferner ist jedenfalls die Anwesenheit einer geringen Säuremenge wie im Magen des Menschen eine unentbehrliche Hilfe für den peptischen Verdauungsprozeß.

Hinsichtlich der Sekretion sind folgende Differenzen denkbar:

1. Es kann von vornherein Enzym und Säure ausgeschieden sein,
2. von vornherein ist entweder nur Enzym oder nur Säure (letzteres bei Drosophyllum) sezerniert, die andere Substanz wird erst auf Reizung hin ausgeschieden.
3. Enzym und Säure werden erst infolge der von einer verdaulichen Substanz ausgehenden Reizung ausgeschieden. Hierher gehört in erster Linie Dionaea, bei der die Sekretion des Schleimes + Enzym *und* Säure durch die Digestionsdrüsen erst nach der Reizung einsetzt. Es ist aber nicht leicht zu entscheiden, in welche Kategorie die einzelnen Pflanzen gehören.

Z. B. ist der Kanneninhalt von ungereizter *Nepenthes* meist zuerst eine schleimige Flüssigkeit von neutraler Reaktion[3]). Erst auf chemischen oder mechanischen Reiz, Schütteln oder Einbringen von Insekten, Fleisch, Eiweiß usf. wird eine starke Ansäuerung bemerkbar. Jetzt erst stellt sich die Fähigkeit der Verdauung ein, und zwar auch dann, wenn man noch geschlossene Kannen verwandte und Bakterien nicht eindringen konnten. Es kann nun im angeführten Fall ebensogut das Enzym schon vor der Reizung unwirksam im Sekret vorhanden gewesen als erst nachher zusammen mit der Säure ausgeschieden worden sein. Eine endgültige Klärung dürfte bis jetzt nicht vorliegen. Bei Drosera tritt nach dem Fassen eines Insektes oder nach sonstigem chemischen oder mechanischen Reiz, z. B. mittels Glaspulver, reichlicher Schleim hervor, und der Säuregehalt erhöht sich, außerdem tritt das Enzym jetzt hinzu. Ob im Sekret schon vorher etwas Säure vorhanden war, wird verschieden angegeben. Auch hier bleibt die Frage, ob wir Drosera zur zweiten oder dritten Kategorie stellen sollen. Jedenfalls sind die Grenzen in Natur nicht scharf.

Verschiedene Beobachtungen deuten darauf hin, daß Sekret oder Honig mancher Insectivoren ein *Narkoticum* bzw. *Gift* enthalten. Nach Mellichamp und Zipperer[4]) z. B. betäubt die geringe Sekretmenge in Kannen gewisser Sarracenia-Arten — 10—15 Tropfen, selten mehr — Fliegen in kurzer Zeit. Ähnliches wird für Darlingtonia angegeben, die Natur der wirksamen Substanzen ist jedoch nicht bekannt.

[1]) Meyer, A. u. A. Dewèvre: Bot. Zentralbl. Bd. 60. 1894.
[2]) v. Luetzelburg: Flora Bd. 100. 1910.
[3]) Abderhalden u. Teruuchi: Zitiert auf S. 106.
[4]) Mellichamp u. Zipperer: Beiträge zur Kenntnis der Sarraceniaceen. Dissert. München 1885.

Außerordentlich groß ist die *Empfindlichkeit* mancher Blätter auf mechanische und chemische Reize, besonders gegen letztere. Drosera, Pinguicula, Dionaea, Aldrovanda reagieren auf Kontaktreiz mit beliebigen festen Körpern mit Bewegungen, Drosera z. B. auf Auflegen von Papierstückchen, Pinguicula auf das von Glassplittern. Die Blätter von Pinguicula werden besonders stark gereizt durch Bestreuen mit Pepton (nach Goebel). In gewissen Fällen lösen auch giftige Substanzen die Reizbewegung aus. Bei Drosera erfolgt schon nach mechanischem Reiz die Absonderung der Verdauungsstoffe, bei Pinguicula und Dionaea dagegen nicht. Bei Tentakeln von Drosera genügen nach Darwin zur Erzeugung einer deutlichen Einbiegung der Tentakelbasis 0,00000216, nach anderen 0,0004 mg $(NH_4)_3PO_4$ als wirksamsten Salzes, in verdünnter Lösung auf die Drüsenköpfchen gebracht. Der Reiz wird von der Spitze der Tentakeln zur Basis geleitet, und es liegt eine scharfe Trennung zwischen Perzeptions- und Reaktionsort, nämlich dem Ort der Krümmung an der Basis, vor. Blätter von Dionaea schließen sich auch, wenn unverdauliche anorganische Substanzen auf sie gebracht werden, öffnen sich aber dann, wie in Erkenntnis ihres Irrtums, bald wieder, während sie über Insekten oft wochenlang geschlossen bleiben, und ähnlich verhalten sich andere Objekte. Allgemein lösen stickstoffhaltige, überhaupt der Ernährung dienliche Substanzen chemonastische Bewegungen aus, und zwar vielfach auch, wenn sie ohne gleichzeitigen Stoßreiz aufgelegt werden. Die Bewegung erfolgt dann allerdings langsamer. Über die Verhältnisse bei Aldrovanda vgl. A. Czaja, Pflügers Arch., 206. S. 635 ff. 1924.

Den Nachweis, daß in Nepentheskannen, also gerade Organen mit verdauendem Enzym und sauerem Sekret, *Tiere* auf Grund schützender *Antifermente* ihres eigenen Körpers dauernd leben können, erbrachte H. Jensen[1]). Er fand im ganzen 9 enzymharte Tierarten als Inwohner: 3 Arten von Fliegenlarven, 4 von Mückenlarven, 1 kleinen Rundwurm und 1 Milbe. Diese Tiere erwiesen sich nicht etwa auf Grund ihrer Hautdicke als geschützt, sondern eben wegen ihrer körpereigenen Antienzyme. Ihre ausgepreßte Körpersubstanz in ein Pepsin-Säure-Eiweißgemisch gebracht, verzögerte die zu erwartende Proteolyse merklich, noch stärker war die hemmende Wirkung ganzer Larven, in diesem Fall auch auf tryptisches Enzym plus Eiweiß. Larven beliebiger anderer Fliegenarten z. B. sind nicht enzymhart. Es darf demnach nicht wundernehmen, wenn ferner in den Schläuchen von Sarracenia und Darlingtonia, in denen verdauende Enzyme jedenfalls in viel geringerer Menge vorkommen, dauernd lebende Larven sich finden. — Es kommen also auch *in Pflanzen „Eingeweidewürmer"* vor, denen die Enzyme des Verdauungsapparates nichts anhaben.

Unentbehrlich ist die Tiernahrung, soweit bis jetzt bekannt, für keine der sog. Insectivoren. Dagegen ist der *Vorteil der tierischen Nahrung* nach Büsgen[2]) u. a. ein sehr erheblicher für Drosera- und Utricularia-Arten, insbesondere, wenn mit der Fütterung schon bei der Keimung der Pflanzen begonnen wird. Nicht nur der Zuwachs der vegetativen Organe übertrifft z. B. bei Utricularia den ungefütterter Kontrollexemplare etwa um das Doppelte, sondern auch das Gesamttrockengewicht (ca. 3: 1), die Zahl der Blütenstände (3: 1) und Kapseln (5: 1), und das Gesamtgewicht der Samen ist bei gefütterten Exemplaren von Drosera ein weitaus größeres. Wir dürfen annehmen, daß bei anderen Gattungen der Vorteil der Tiernahrung ebenfalls bedeutend ist.

Der Nutzen des Tierfanges besteht, soviel wir derzeit wissen, in dem Gewinn verwertbarer stickstoffhaltiger Substanzen. Eine größere Zahl der in Frage

[1]) Jensen, H.: Ann. du Jardin Botan. de Buitenzorg, 2. Ser., Suppl.-Bd. II. 1910.
[2]) Büsgen: Bot. Ztg. 1883, Nr. 35 u. 36; Ber. d. dtsch. bot. Ges. 1888, S. 55.

kommenden Pflanzen bewohnt mineralsalz-, insbesondere N- und P-arme Standorte: Sphagnumpolster der Hochmoore, sterile Sandböden, vulkanisches Geröll, Baumstämme usf. Aus der Art der Bewurzelung dürfen generelle Schlüsse auf die Nährsalzaufnahme nicht gezogen werden. Die einheimischen Droseren sind zwar sehr schwach bewurzelt, bei Utricularia, Aldrovanda und Genlisea fehlen Wurzeln überhaupt. Damit ist aber nicht gesagt, daß diese Pflanzen etwa weniger Nitrat usw. aufnehmen, denn andere submerse oder schwimmende Gewächse entbehren gleichfalls der Wurzeln, ohne insectivor zu sein. Drosophyllum hat nach Goebel ein kräftiges Wurzelsystem und ist trotzdem eine äußerst gefräßige, ja unersättliche Insectivore.

Um den Gewinn von kohlenstoffreichen, organischen Verbindungen (etwa Zucker) aus dem Tierkörper kann es sich nicht handeln, denn alle bekannten tierverdauenden Pflanzen verfügen über einen gut entwickelten, nach Kostytschew (Ber. d. bot. Ges. Bd. 41. 1923) — wenigstens bei den untersuchten Gattungen — auch photosynthetisch leistungsfähigen Assimilationsapparat. Vielleicht kommt außer dem Gewinn an Stickstoffverbindungen auch noch die Zuführung von Phosphat und Kalium aus den Tierkörpern in Betracht [G. Schmid[1])].

Der Nutzen der Tierverdauung könnte nun ein quantitativer sein und darin liegen, daß *mehr* Nährsalze (N-Verbindungen und Aschenbestandteile) gewonnen werden, als das Substrat bietet und bei dem Verdauungsprozeß eine Überführung der N-, P- usw. -haltigen Substanzen in anorganischer Form erfolgt. Einstweilen ist aber die *Übernahme in organischer Bindung* noch *das Wahrscheinlichere*. Jost insbesondere hat die Anschauung vertreten, die tierverdauenden Pflanzen seien Peptonorganismen, die *Qualität* der übernommenen Stoffe gebe den Ausschlag, organisch gebundener Stickstoff sei ihnen besonders zuträglich, zuträglicher als NO_3 oder NH_4. Ähnlich ziehen gewisse Pilze und Fadenalgen peptonhaltige Nährböden allen anderen vor. Von Interesse ist in diesem Zusammenhang noch, daß Mykotrophie (Mykorrhiza-Bildung) und Tierverdauung niemals bei einer Pflanzenart vereinigt sind.

Stärke und Fett werden nach Schmid nicht aufgenommen. Letzterer Angabe steht allerdings die von Goebel gegenüber, wonach bei Utricularia gerade die Übernahme von Fett zu erkennen ist.

Die Verdauung in Gebilden, die dem Magen der Tiere vergleichbar sind, die Ausnutzung fester Nahrung, die vor der Aufnahme in die Zellen verflüssigt wird, läßt die Ernährungsweise der hier geschilderten Pflanzen der der Tiere besonders verwandt erscheinen. Einen grundsätzlichen Unterschied bietet jedoch die Assimilation der Luftkohlensäure, die sich bei Tieren nie findet, sodaß Pilze oder Bakterien, die in bezug auf Kohlehydrate nicht autotroph sind, ernährungsphysiologisch den Tieren tatsächlich näher stehen als die tierverdauenden Pflanzen.

[1]) Schmid, G.: Flora Bd. 104, S. 335. 1912.

Normale und pathologische Physiologie des Verdauungsapparates der höheren Tiere, insbesondere des Menschen. Die Verdauungsstoffe.

Chemie der Kohlehydrate.

Von

MAX BERGMANN

Dresden.

Zusammenfassende Darstellungen.

FISCHER, EMIL: Untersuchungen über Kohlehydrate und Fermente. Bd. I. Berlin: Julius Springer 1909. Bd. II. Herausg. von M. BERGMANN. Berlin: Julius Springer 1922. — LIPPMANN, E. O. v.: Chemie der Zuckerarten. Braunschweig: Vieweg & Sohn 1904. — TOLLENS, B.: Kurzes Handbuch der Kohlehydrate. Leipzig: Joh. Ambr. Barth 1914. — ARMSTRONG, E. F.: The simple Carbohydrates. 4. Aufl. London: Longmans, Green and Co. 1924. — PRINGSHEIM, H.: Zuckerchemie. Leipzig: Akad. Verlagsanstalt 1925. — PRINGSHEIM, H.: Die Polysaccharide. Berlin: Julius Springer 1923. — KARRER, P.: Polymere Kohlehydrate. Leipzig: Akad. Verlagsanstalt 1925. — ZEMPLÉN, G.: Kohlehydrate. In Abderhaldens Handb. d. biol. Arbeitsmethoden. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1922. — NEUBERG, C., B. REWALD, G. ZEMPLÉN, V. GRAFE, H. EULER u. J. LUNDBERG: In Abderhaldens Biochem. Handlexikon, Bd. II u. VIII. Berlin: Julius Springer 1911 u. 1914. — SCHWALBE, K. G.: Die Chemie der Cellulose. Berlin 1918. — HEUSER, E.: Lehrbuch der Cellulosechemie. 2. Aufl. Berlin 1923. — LEVENE, P. A.: Hexosamines and Mucoproteins. London: Longmans, Green and Co. 1925.

A. Definition.

Kohlehydrate nennt man seit langer Zeit eine Gruppe von Substanzen, die außer Kohlenstoff die Elemente des Wassers enthalten, untereinander nahe verwandt und für den Stoffwechsel von Pflanze und Tier von grundlegender Bedeutung sind. Teils sind sie einfache Zucker, teils lassen sie sich unter Aufnahme von Wasser zu einfachen Zuckern aufspalten. Unter Zuckern verstehen wir Oxyaldehyde und Oxyketone mit offener Kohlenstoffkette und einem oder mehreren Hydroxylen, von denen mindestens eines in direkter Nachbarschaft zum Carbonyl steht. Die verbreiteten natürlichen Zucker enthalten im allgemeinen eine größere Anzahl von Hydroxylen, die so verteilt sind, daß auf jedes oder fast jedes Kohlenstoffatom außerhalb der Carbonylgruppe je ein Hydroxyl kommt.

Man teilt die Kohlehydrate ein in

1. Monosaccharide oder einfache Zuckerarten. Sie lassen sich durch Hydrolyse nicht in kleinere Bruchstücke aufteilen.

2. Polysaccharide oder spaltbare Kohlehydrate. Je nach der Zahl der im Molekül vereinigten Zuckerreste spricht man auch von Di-, Tri-, Tetrasacchariden usw.

Nach den physikalischen Eigenschaften unterscheidet man weiter

a) Zuckerähnliche Polysaccharide. Sie bilden in Wasser echte Lösungen.

b) Komplexe Kohlehydrate. Sie bilden in Wasser nur kolloide Lösungen oder sind darin so gut wie unlöslich. Hierhin gehören vor allem Stärke, Glykogen und Cellulose.

B. Allgemeine Eigenschaften.

I. Einfache Zuckerarten.

Je nachdem, ob es sich um Oxyaldehyde oder Oxyketone handelt, spricht man von Aldosen oder Ketosen. Ferner drückt man die Zahl der im Zuckermolekül vorhandenen Sauerstoffatome durch Namen aus wie Triose (Zucker mit drei Sauerstoffatomen), Tetrose (Zucker mit vier Sauerstoffatomen), Pentose, Hexose usw., sowie Methylpentose. Auch kombinierte Namen wie Aldopentose, Ketohexose, die sich von selbst verstehen, werden häufig benutzt. In allen diesen und in anderen gebräuchlichen Namen soll die Endung „ose" als allgemeines Kennzeichen für alle Zuckerarten mit freier Carbonylgruppe dienen, mag es sich nun um Monosaccharide oder zuckerähnliche Polysaccharide handeln.

Fast alle natürlichen Zucker und ganz ausnahmslos die bisher im animalischen Stoffwechsel beobachteten haben eine normale, nichtverzweigte Kohlenstoffkette. Am einen Ende dieser Kette sitzt bei den Aldosen die Aldehydgruppe oder bei Ketosen am benachbarten, also zweiten Kohlenstoffatom die Ketogruppe. Dadurch bekommen alle Aldosen und die Ketosen mit mehr als drei Kohlenstoffatomen einen polaren Aufbau. Die übrigen Sauerstoffatome sind als Hydroxylgruppen auf die übrigen Kohlenstoffatome verteilt z. B.

$CH_2(OH) \cdot {}^*CH(OH) \cdot {}^*CH(OH) \cdot {}^*CH(OH) \cdot CHO$ Ribose und Isomere.
$CH_2(OH) \cdot {}^*CH(OH) \cdot {}^*CH(OH) \cdot {}^*CH(OH) \cdot {}^*CH(OH) \cdot CHO$ Glucose und Isomere.
$CH_2(OH) \cdot {}^*CH(OH) \cdot {}^*CH(OH) \cdot {}^*CH(OH) \cdot CO \cdot CH_2OH$ Fructose.

Alle nicht endständigen, hydroxylhaltigen Kohlenstoffatome tragen vier verschiedene Substituenten und werden im Sinne der Le Bel- van 't Hoffschen Theorie räumlich asymmetrisch (in den obigen Beispielen sind die asymmetrischen Kohlenstoffatome, dem allgemeinen Gebrauch folgend, durch * kenntlich gemacht). Dadurch wird die Möglichkeit zum Auftreten von optisch-aktiven Raumisomeren geschaffen. Die Zahl der möglichen Isomeren wird durch den Ausdruck 2^n angegeben, wenn man mit n die Anzahl der vorhandenen asymmetrischen Kohlenstoffatome bezeichnet. Die Zahl der möglichen Isomeren verringert sich bei solchen Umwandlungsprodukten der Zucker, die nicht polar gebaut sind. Je zwei der aktiven Isomeren vom gleichen Strukturtypus stehen im Verhältnis von Bild und Spiegelbild und können zu inaktiven Formen zusammentreten.

Man unterscheidet die beiden spiegelbildisomeren Formen eines Zuckers durch die Zeichen „*d*" und „*l*" von den inaktiven „*d, l*"-Formen. Dabei wird nach E. Fischer die rechtsdrehende Form der Glucose als *d*-Glucose bezeichnet und alle anderen Zucker und Zuckerderivate, welche der *d*-Glucose in der räumlichen Anordnung der maßgebenden Gruppen gleichen, bekommen ebenfalls das Zeichen *d*-, ihre Spiegelbilder das Zeichen *l*-, unabhängig davon, ob die bezeichnete Substanz selbst rechts- oder linksdrehend ist. Dementsprechend wird z. B. die natürliche Fructose, obwohl sie linksdrehend ist, als *d*-Fructose bezeichnet, weil ihr räumlicher Bau dem der *d*-Glucose analog ist. Neuerdings wird nach dem Vorschlag von A. Wohl und K. Freudenberg[1]) die raumchemische Beziehung der einzelnen Zucker zum rechtsdrehenden *d*-Glycerinaldehyd für die Einteilung der Zucker benutzt. Will man die tatsächliche Drehung der Zucker eigens angeben, so spricht man dann von (+)-Zuckern und (−)-Zuckern, also z. B. bei der rechtsdrehenden Glucose von (+)-Glucose.

Die optische Aktivität findet ihren meßbaren Ausdruck im Drehungsvermögen, das man bei Zuckern und Zuckerderivaten an ihren Auflösungen in geeigneten Lösungsmitteln bestimmt. Die Größe des beobachteten Drehungswinkels ist

[1]) Wohl, A. und K. Freudenberg: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 56, S. 309. 1923.

abhängig von der Länge der durchstrahlten Schicht (also der nutzbaren Länge des Polarisationsrohres), der Konzentration und der Natur des Lösungsmittels, der Wellenlänge der benutzten Lichtart und der Temperatur der Lösung. Für Vergleichszwecke benutzt man das sog. *spezifische Drehungsvermögen* [α]. Man versteht darunter in unserm Fall den Winkel, um welchen die gelöste Zuckerart die Polarisationsebene ablenken würde, wenn von ihr 1 g in 1 ccm Lösung enthalten und auf eine Schichtlänge von 1 dcm verteilt wäre. Man bestimmt z. B. das spezifische Drehungsvermögen häufig für das gelbe Licht der *D*-Linie bei 20° und bezeichnet diese dann als $[\alpha]_D^{20}$. Die spezifische Drehung errechnet sich aus den beobachteten Daten nach den Formeln

$$[\alpha] = \frac{\alpha \cdot g}{s \cdot d \cdot l} \qquad \text{oder} \qquad [\alpha] = \frac{\alpha \cdot v}{s \cdot l},$$

in welchen α den beobachteten Drehungswinkel, g das Gesamtgewicht der Lösung (Substanz und Lösungsmittel), d das spezifische Gewicht der Lösung, v das Volumen der Lösung, s das Gewicht der aufgelösten Substanz und l die Länge der Beobachtungsröhre bedeutet. Diese Formeln sind bequemer als die in der medizinischen Literatur noch häufig benutzten, welche mit 100 g Lösungsmittel und mit Prozentgehalten des gelösten Stoffes rechnen. Denn die modernen Polarisationsapparate benutzen Röhren von nur 1 oder wenigen Kubikzentimeter Inhalt und im Mikropolarisationsapparat nach E. Fischer genügen wenige Milligramm Substanz und 0,2 bis 0,3 ccm Lösung zur raschen und genauen Bestimmung der spezifischen Drehung. In die obige, an erster Stelle wiedergegebene Formel setzt man direkt die an der Wage ermittelten Werte für das Gewicht von Substanz und Lösung ein.

Ist das spezifische Drehungsvermögen verhältnismäßig unabhängig von der Konzentration, wie beim Rohrzucker, so kann man aus dem abgelesenen Drehungswinkel, der Länge der Beobachtungsröhre und der bekannten spezifischen Drehung den Gehalt der untersuchten Lösung an aktiver Substanz nach der folgenden Formel bestimmen.

$$c = \frac{\alpha \cdot 100}{l\,[\alpha]}.$$

Als molekulares Drehungsvermögen [M] bezeichnet man das Produkt aus Molekulargewicht und spezifischer Drehung, wobei man zur Vermeidung zu großer Zahlen meist noch durch 100 teilt:

$$[M] = \frac{M \cdot [\alpha]}{100}.$$

Da die Drehung der Polarisationsebene für verschiedene farbige Lichtarten verschieden ist, meistens für rotes Licht kleiner als für violettes, legt man in neuerer Zeit auch häufig Wert auf die Bestimmung dieser „Rotationsdispersion".

Das verschieden große Drehungsvermögen der Zucker und ihrer Abkömmlinge ist eine wichtige Konstante, die zu ihrem Nachweis, ihrer Charakterisierung und Bestimmung, sowie zur Verfolgung ihrer chemischen Veränderungen benutzt wird. Z. B. läßt sich die Spaltung von Glucosiden und Polysacchariden sehr genau polarimetrisch verfolgen und quantitativ studieren, wenn man die spezifischen Drehungen der Ausgangsstoffe und Endprodukte kennt. Aus dem rechtsdrehenden Rohrzucker entsteht bei der Spaltung ein linksdrehendes Gemenge von *d*-Glucose und *d*-Fructose (*Inversion*). Bei solchen Messungen ist zu berücksichtigen, daß sich das Drehungsvermögen der freien Zucker und mancher ihrer Abkömmlinge nach der Auflösung zunächst eine Zeitlang ändert, um schließlich einem bestimmten Endwert zuzustreben. Die Ursache dieser *Mutarotation* (Multirotation) ist bei den freien Zuckern in einer chemischen Wechselwirkung zwischen Carbonyl und Hydroxylen zu suchen, die noch weiter unten besprochen wird.

Das Drehungsvermögen der optisch aktiven Kohlehydrate wird oft durch optisch indifferente Stoffe, ja schon durch die verschiedenen Lösungsmittel beeinflußt. Diese Stoffe bilden nämlich mit dem Kohlehydrat mehr oder weniger labile Verbindungen. Besonders eingehend sind die komplexen Verbindungen von Borsäure oder Boraten mit mehrwertigen Alkoholen untersucht. Man benutzt den Einfluß solcher Zusätze, um den Drehwert schwachdrehender Verbindungen zu erhöhen.

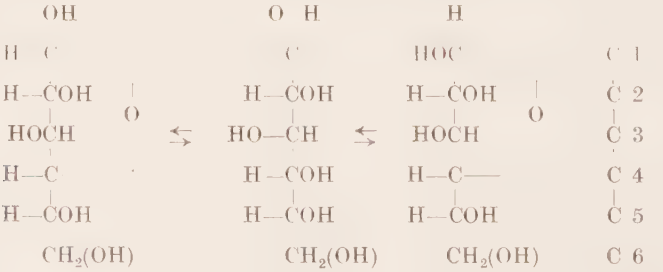
Die Monosaccharide sind neutrale, farb- und geruchlose, süßschmeckende Körper. Sie reduzieren alkalische Kupferlösung (vgl. unten bei Bestimmungsmethoden) unter Abscheidung von Kupferoxydul. Die Zucker werden dabei zu Gemischen verschiedener Oxysäuren neben Ameisensäure, Oxalsäure und Kohlensäure oxydiert. Die meisten Monosaccharide können, wenn sie rein sind, krystallisiert erhalten werden. Oft schreitet allerdings die Krystallisation nur langsam fort und kann durch Verunreinigungen auch ganz verhindert werden. Diese Schwierigkeiten hängen offenbar damit zusammen, daß jeder Zucker in Lösung oder, wenn er sirupös ist, als ein Gemisch von Isomeren vorliegt. Darum kann ein und dasselbe Monosaccharid häufig je nach den Bedingungen und Beimengungen in verschiedenen Modifikationen krystallisieren. Über die Art der Isomerie wird sogleich gesprochen werden.

Das chemische Verhalten der Zucker ist durch die gleichzeitige Anwesenheit von Carbonyl und Hydroxylen und bei den meisten Zuckern durch die Vielzahl der Hydroxyle bestimmt.

Ähnlich wie sich Aldehyde mit einfachen Alkoholen zu nicht sehr beständigen Additionsverbindungen (sog. Halbacetalen) vereinigen:

$$CH_3 \cdot C\begin{matrix}H\\ \\ O\end{matrix} + C_2H_5OH = CH_3 \cdot C\begin{matrix}H\\ OH\\ OC_2H_5\end{matrix},$$

reagieren auch Hydroxyl und Carbonyl miteinander, wenn sie ein und demselben Molekül angehören, wie dies bei den Zuckern der Fall ist. Dabei geht die offene Carbonylform (Oxoform) der Zucker in cyclische Gebilde (Lactolform, Cycloform) über. Nachstehend sind solche Übergänge für eine Aldohexose (Glucose) mit Andeutung der räumlichen Verhältnisse formuliert unter der Voraussetzung, daß das Carbonyl mit dem Hydroxyl am Kohlenstoff 4 in Wechselwirkung tritt. Bei dem Übergang der Carbonylform in die Lactolform wird die Zahl der vorhandenen asymmetrischen Kohlenstoffatome um *ein* weiteres (Kohlenstoffatom 1) vermehrt, und darum entsprechen sich immer *zwei* Halbacetalformen von gleicher Ringweite:



Schema der Bezifferung einer Aldohexose.

Wahrscheinlich liegen die Verhältnisse aber noch viel verwickelter, weil auch die Hydroxyle an den Kohlenstoffatomen 2, 3, 5 und 6 für die Bildung von Cycloformen herangezogen werden können. Man hat anzunehmen, daß in der Lösung jedes Monosaccharids die derart möglichen Lactolformen mit der Carbonylform im Gleichgewicht stehen, wobei allerdings einzelne Lactolformen der Menge

nach vorherrschen dürften. Sobald nun eine der vorhandenen Formen aus irgendeinem Grund zu krystallisieren beginnt, wird das Gleichgewicht durch die Ausscheidung dieser Form gestört. Sie muß zur Wiederherstellung des Gleichgewichtes aus den anderen Formen neu nachgebildet werden, scheidet sich dann wieder krystallisiert ab und schließlich kann alles in die Krystalle der zuerst abgeschiedenen Form übergehen. Umgekehrt muß sich beim Auflösen einer einheitlichen Form in der Lösung mehr oder minder rasch ein Gleichgewicht mehrerer Formen ausbilden. Da alle diese Formen ein verschiedenes Drehungsvermögen besitzen, muß nach dem Auflösen während der Einstellung des Gleichgewichtes eine Veränderung des Drehungsvermögens bis zu dem Drehungswert des Gleichgewichtsgemisches vor sich gehen. So erklärt sich die allmähliche Änderung des Drehungsvermögens frischer Zuckerlösungen (Mutarotation s. o.), welche schließlich zu einem konstanten Endwert (Gleichgewicht der Isomeren) führt. Man kann die Einstellung des Gleichgewichtes und die Erreichung des konstanten Endwertes der Drehung durch Aufkochen der Zuckerlösung oder durch Hinzufügen einer ganz geringen Menge Ammoniak stark beschleunigen.

Eigentümlich äußert sich die Lactolisierung bei den Zuckern mit 1 oder 2 Hydroxylen, also vor allem bei den Zuckern der Zwei- oder Dreikohlenstoffreihe. Sie können nämlich in dimolekularen Formen auftreten, die man bisher z. B. beim Glykolaldehyd nach der Gleichgewichtsformel

$$2\,CH_2(OH)\cdot CH{=}O \rightleftarrows O\begin{<}{CH_2\cdot CH(OH)}{CH(OH)\cdot CH_2}>O$$

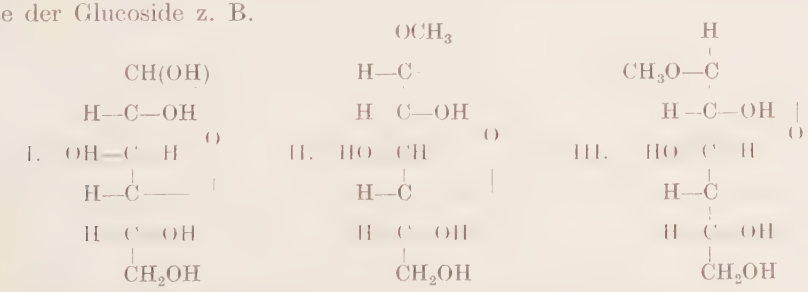
entstanden dachte, also für Produkte der Halbacetalbildung zwischen zwei Molekülen desselben Zuckers auffaßte. Neuerdings zieht man in Erwägung, daß echte Lactole vorliegen könnten, welche durch besondere Assoziationsneigung ausgezeichnet sind:

$$2\,CH_2(OH)\cdot CH{=}O \rightleftarrows \left(\begin{<}{CH_2\cdot CH\cdot (OH)}{O}>{}\right)_2.$$

Von den Halbacetalformen der Zucker leiten sich sehr viele physiologisch wichtige Abkömmlinge der Zucker ab, z. B. die Glucoside, gepaarten Glucuronsäuren, Di- und Polysaccharide.

II. Glucoside.

Wenn man in den Cycloformen der Zucker das Hydroxyl am Lactol-Kohlenstoffatom durch einen Alkohol-, Phenolrest oder dgl. veräthert, so gelangt man zur Klasse der Glucoside z. B.



Traubenzucker[1]) (Cycloform). α- und β-Methylglucosid.

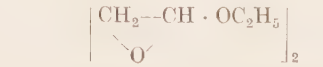
[1]) Für die freie Glucose und für α- und β-Methylglucosid werden neben diesen 1, 4-Ringformeln neuerdings auch solche mit 1, 5-Ring in Betracht gezogen. Vgl. B. Helferich und Th. Malkomes: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 55, S. 703. 1922. — Bergmann, M. u. A. Miekeley: Ebenda Bd. 55, S. 1403. 1922. — Haworth, W. N.: Nature Bd. 116, S. 430. 1925. — Charlton, W., W. N. Haworth und St. Peat: Journ. of the chem. soc. (London) Bd. 129, S. 88. 1926. — Hirst, E. L.: Ebenda S. 350. 1926.

In den Glucosiden ist, genau wie in den Cycloformen der Zucker, das Kohlenstoffatom 1 asymmetrisch, so daß auch hier jedes einzelne Glucosid eines Zuckers in 2 strukturgleichen, aber in bezug auf die räumliche Anordnung der charakteristischen glucosidischen Gruppe, isomeren Formen auftreten kann. Außerdem kann auch noch die Spannweite der Sauerstoffbrücke schwanken. So ist von jedem einzelnen Zucker eine größere Zahl gleich zusammengesetzter, aber struktur- und raumchemisch verschiedener Glucoside möglich. Für bestimmte physiologische Zwecke scheinen aber immer bestimmte Ring- und Raumformeln ausersehen zu sein.

Die Glucoside sind meist gut krystallisierende Verbindungen, die von heißen Alkalien, Fehlingscher Lösung oder freiem Phenylhydrazin nicht verändert werden. Die natürlichen Vertreter werden meist von Fermenten begleitet, welche auf die Zerlegung des betreffenden Glucosides eingestellt sind. Die Enzymwirkung ist stark von der Struktur und dem räumlichen Bau der Glucoside abhängig. Z. B. wird α-Methylglucosid leicht von Hefenenzym gespalten, nicht aber β-Methylglucosid; gegen das Enzymgemisch des „Emulsins" verhalten sich die beiden Glucoside, die sich beide von der *d*-Glucose ableiten, gerade umgekehrt. Die entsprechenden Glucoside der *l*-Glucose werden von beiden Fermenten und auch von anderen Fermenten überhaupt nicht angegriffen.

Man hat neuerdings festgestellt, daß die verhältnismäßig große hydrolytische Beständigkeit der Glucoside mit der Anwesenheit der Hydroxyle an den Kohlenstoffatomen 2 und 3 zusammenhängt. Wenn die Hydroxyle fehlen, wird die glucosidische Gruppe außerordentlich zersetzlich. Man hat darum die Vermutung ausgesprochen[1]), daß auch die Wirkung der Fermente in einer Unschädlichmachung der Hydroxyle und damit in einer Erhöhung der hydrolytischen Empfindlichkeit der Glucoside beruht. Damit wäre auch die starke Abhängigkeit der fermentativen Hydrolyse von der räumlichen Anordnung der Hydroxyle erklärt.

Die glucosidartigen Abkömmlinge der einfachsten Zucker mit 1 oder 2 Hydroxylen wie Glykolaldehyd, Acetol, Acetoin treten wieder, wie die zugehörigen freien Zucker, in dimolekularen Formen auf. Für ihre Formulierung als Assoziationsprodukte vom Typus

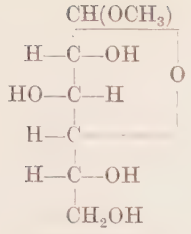


Äthyllactolid des Glykolaldehyd „Äthyl-glycolosid".

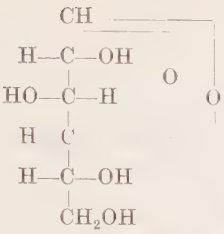
spricht, daß sie bei hoher Temperatur im Vakuum in halb so große Moleküle zerfallen, um beim Erkalten wieder Doppelmoleküle zu bilden. Diese einfachsten Glucoside zeichnen sich gegenüber den Glucosiden der hydroxylreichen Zucker durch sehr große hydrolytische Empfindlichkeit aus. Mit Jodjodkalium ergeben sie Additionsverbindungen vom Typus 2 Cycloacetal, J_4, JK, welche den Jodjodkalium-Verbindungen der Stärke verwandt sind.

Wird der alkoholische Rest der Glucoside durch den Rest eines zweiten Zuckers ersetzt, so gelangt man zu den Disacchariden. Z. B. Maltose, Cellobiose, Gentiobiose, Galatose usw. Diese können dann wiederum glucosidisch mit einem dritten Zuckerrest verbunden werden. Ein Beispiel für ein so entstandenes Trisaccharid ist die natürliche Raffinose. Die Analogie von Glucosiden und Disacchariden ist aus nachfolgenden Formeln zu ersehen:

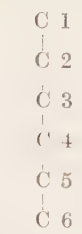
[1]) Bergmann: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 443, S. 229ff. 1925.



Methylglucosid.



Maltose (Cycloform)
1 ←→ 6
oder Glucosido ⟨1,4⟩-glucose[1]).



Schema der Bezifferung.

In der Maltose wird das alkoholische Hydroxyl im Kohlenstoff[1]) 6 des zweiten (reduzierenden) Glucoserestes für die Verknüpfung der beiden Zucker benutzt. Bei anderen Disacchariden können auch andere Hydroxyle des reduzierenden Zuckerrestes die Verknüpfung der Zucker besorgen, und so ist eine ganze Reihe von Isomeriemöglichkeiten gegeben, die zu den Isomerien der Sauerstoffringe hinzutreten. Diese Variationsmöglichkeiten deutet man bei der rationellen Benennung der Zucker so an, daß man die Haftstellen des Lactolsauerstoffringes durch die in gebrochene Klammer gesetzten Ziffern der beteiligten Kohlenstoffatome angibt, während die Verknüpfungsstellen der beiden Spaltzucker nach einem neueren Vorschlag über oder unter dem rationellen Namen des Di- oder Polysaccharids durch mit Nummern versehene Pfeile (s. oben die Formel der Maltose) angedeutet werden.

Um diese strukturellen Einzelheiten analytisch zu ermitteln, macht man von der Tatsache Gebrauch, daß die meisten Glucoside gegen Alkalien recht beständig sind. Man führt durch alkalische Methylierung in alle freien Hydroxyle Methyl ein und spaltet dann erst die Glucosidgruppe oder Disaccharidgruppe durch Säuren unter Bedingungen, welchen die rein ätherartig gebundenen Methyle widerstehen. Man erhält dann methylierte Spaltzucker, in welchen die Stellung der festsitzenden Methyle meist mit einiger Wahrscheinlichkeit zu ermitteln ist und schließt dann auf die Struktur des Glucosids oder Disaccharids zurück. Bei der Auswertung der Ergebnisse ist Vorsicht geboten, weil nicht sicher ist, ob die alkalische Methylierung und die nachfolgende Hydrolyse in allen Fällen ohne Umlagerungen erfolgen.

III. Ester der Zucker.

Die zahlreichen Hydroxyle der Zucker bieten reichlich Gelegenheit zur Veresterung mit anorganischen und organischen Säuren. Soweit dabei die gewöhnlichen alkoholischen Hydroxyle der Zucker in Mitleidenschaft gezogen werden, teilen die Produkte die Eigenschaften der gewöhnlichen Ester. Wird aber das Hydroxyl am Kohlenstoffatom 1 der Cycloformen der Zucker zur Veresterung benutzt (also dasselbe, das bei den Alkylglucosiden acetalisiert wird), so zeichnen sich die gebildeten Ester durch große hydrolytische Empfindlichkeit aus (s. unten Glucogallin).

Ester mit anorganischen Säuren: Die Zuckerester der Phosphorsäure oder Zuckerphosphorsäuren enthalten je *ein* Hydroxyl des Zuckers mit einem Wasserstoff der Phosphorsäure kondensiert:

$$C_6H_{11}O_5 \cdot OH + (HO)_3PO = C_6H_{11}O_5 \cdot O \cdot PO(OH)_2 .$$

[1]) *Anmerkung bei der Korrektur:* Die obiger Formel der Maltose zugrunde gelegte Verknüpfung der beiden Teilzucker ist durch neuere Arbeiten wieder zweifelhaft geworden. Vgl. weiter unten bei Maltose.

In den bisher untersuchten Beispielen biologisch wichtiger Zuckerphosphorsäuren ist immer nur eines von den drei Wasserstoffatomen der Phosphorsäure verestert, so daß noch die anderen zwei Wasserstoffatome ihre sauren Eigenschaften entfalten können. Dagegen kann der Zuckerrest mehr als *ein* Hydroxyl zur Veresterung zur Verfügung stellen.

Bei der alkoholischen Gärung von Glucose, Mannose und Fructose entsteht eine Hexose-Diphosphorsäure $C_6H_{10}O_4(O \cdot PO_3H_2)_2$, die bei der Umwandlung des Zuckers im weiteren Gärungsverlauf wieder freie Phosphorsäure abspaltet und zur Veresterung neuer Zuckermoleküle zur Verfügung stellt. Da aus allen drei genannten Zuckern dieselbe Fructose-Diphosphorsäure entsteht, müssen für ihre Bildung Glucose und Mannose erst eine Umlagerung erfahren. Neben der Diphosphorsäure tritt bei der Gärung eine Hexose-Monophosphorsäure auf.

Während man zeitweise den Hexosephosphorsäuren große Bedeutung für die Einleitung des Zuckerfalls bei der alkoholischen Gärung zuschrieb, lassen es neuere Untersuchungen zweifelhaft erscheinen, ob die primäre Bildung der Glucosephosphorsäure wirklich eine unerläßliche Vorbedingung hierfür ist[1]).

Bei der ziemlich verwickelt verlaufenden Umsetzung der Fructose-Diphosphorsäure mit Phenylhydrazin wird unter Bildung eines Osazons einer von den beiden Phosphorsäureresten aus dem Molekül herausgesprengt.

Nach Emden und Laqueur[2]) kommt in der Muskulatur eine Zuckerphosphorsäure vor, die Lactacidogen genannt wird und die vielleicht mit der zuvor besprochenen Fructose-Diphosphorsäure identisch, jedenfalls aber nahe verwandt damit ist. Sie gibt nämlich mit Phenylhydrazin dasselbe, verwickelt zusammengesetzte Osazon.

Kohlehydrat-Phosphorsäuren sind als Bestandteile von Stärke und im Glykogen nachgewiesen worden.

In den Nucleinsäuren oder Nucleotiden ist Phosphorsäure mit *Purin-* oder *Pyrimidinglucosiden* verbunden. Insbesondere bei der *Guanylsäure* und der *Inosinsäure* ist nachgewiesen, daß die Phosphorsäure direkt mit dem Zuckerrest (*d*-Ribose) verestert ist. Daneben steht sie natürlich als Säure mit den basischen Gruppen des Pyrimidinrestes noch in salzartiger Verbindung. E. Fischer[3]) hat in seiner Theophyllinglucosid-Monophosphorsäure zum erstenmal synthetisch einen Stoff vom allgemeinen Typus der Nucleinsäuren gewonnen.

Einfache Zuckerschwefelsäuren sind zwar bisher nicht mit Sicherheit aufgefunden worden, doch hat man sie in gebundener Form, also in komplizierte Glucoside und in Polysaccharide eingegliedert, angetroffen. So ist Agar-Agar nach den Feststellungen mehrerer Forscher eine Polysaccharidschwefelsäure. Dann ist eine Verbindung von ähnlichem allgemeinen Typus unter den Schleimstoffen von Chondrus crispus beobachtet worden. Mit Aminozuckerresten ist die Schwefelsäure verestert in der Chondroitinschwefelsäure und der Mucoitinschwefelsäure.

Erwähnenswert ist schließlich, gleichsam als Zuckerderivat des Schwefelwasserstoffes, eine Thiomethylpentose, die neuerdings von Suzuki, Odake und Mori[4]) aus Hefe isoliert worden ist. Sie ist nach Levene und Sobotka[5]) der Methyläther einer Thiopentose.

[1]) Neuberg u. Mitarbeiter: Biochem. Zeitschr. Bd. 78, S. 238. 1917; Bd. 83, S. 253. 1918 (hier zusammenfassende Angaben); Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 55, S. 2629. 1922.

[2]) Emden u. Laqueur: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 98, S. 181. 1917; Bd. 113, S. 9. 1921.

[3]) Fischer, E.: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 47, S. 3193. 1914.

[4]) Suzuki, Odake u. Mori: Biochem. Zeitschr. Bd. 162, S. 413. 1925.

[5]) Levene u. Sobotka: Journ. of biol. chem. Bd. 65, S. 551. 1925.

Ester mit organischen Säuren: Hier kann nur angedeutet werden, daß die Essigsäureester der Zucker und die gemischten Essigsäure-Halogenwasserstoffester der Zucker in theoretischer und präparativer Beziehung erhebliche Bedeutung für die Chemie der Zucker gewonnen haben. Über ihr natürliches Vorkommen ist nichts bekanntgeworden. Dagegen sind die Ester aromatischer Säuren des öfteren beobachtet worden. Hier ist als besonders einfacher Typus eine amorphe Monobenzoylglucose zu nennen, die C. Griebel[1]) aus Preißelbeeren gewonnen und Vacciniin genannt hat. Nach E. Fischer und H. Noth[2]) ist sie identisch mit der krystallisierten Benzoylglucose, die diese Forscher gewonnen haben. H. Ohle[3]) möchte sie für eine 6-Benzoylglucose ansehen. Ein benzoyliertes Disaccharid, Dibenzoylglucoxylose, haben Power und Salvay[4]) aus einer Leguminose isoliert. Im Populin handelt es sich um ein im Zuckerrest benzoyliertes Glucosid des Salicylalkohols

Auch das zugehörige benzoylierte Glucosid des Salicylaldehyds kommt vielleicht in der Natur vor.

Besonders zu erwähnen ist das Delphinin, das nach R. Willstätter und W. Mieg[5]) ein Delphinidin-Diglucosid mit zwei Molekülen *p*-Oxybenzoesäure $HO \cdot C_6H_4 \cdot COOH$ ist, die esterartig an den Zucker gebunden sein dürften. In dieser Verbindung von Oxybenzoesäure mit Glucoseresten ist der Übergang zu den Estern aus hydroxylreicheren Phenolcarbonsäuren und Zuckern zu erkennen, wie sie in der großen Klasse der natürlichen tanninartigen Gerbstoffe in den Pflanzen weitverbreitet sind.

Hier ist als einfachster Typus vor allem das krystallisierte Glucogallin zu nennen, das E. Gilson[6]) im chinesischen Rhabarber entdeckte. Seine Struktur als 1-Galloyl-β-glucose folgt aus der von E. Fischer und M. Bergmann[7]) ausgeführten Synthese. Es trägt den Gallussäurerest mit dem Carboxyl esterartig an das Hydroxyl der lactolisierten Aldehydgruppe gebunden. Sein Aufbau ist also grundsätzlich verschieden vom oben erwähnten Vacciniin. Durch Emulsin wird das Glucogallin leicht in Gallussäure und Glucose gespalten.

Das sog. Chinesische Tannin (aus den Blattgallen von Rhus semialata) enthält auf einen Glucoserest etwa 10 Moleküle Gallussäure, die zumeist in Form von Digallussäure vorhanden sein dürften. Das krystallisierte Eutannin und das „Türkische Tannin" (aus den Zweiggallen von Quercus infectoria) sind etwas komplizierter zusammengesetzt, aber gehören ebenfalls prinzipiell zur gleichen Esterklasse.

Mit Galaktose verbunden kommen höhere Fettsäurereste in einer Reihe von Cerebrosiden, Phosphatiden und Sulfatiden vor.

Die Ester der Zucker unterscheiden sich von den typischen Glucosiden der Alkohole und Phenole in ihrer leichten Spaltbarkeit durch Basen.

[1]) Griebel, C.: Zeitschr. f. Untersuch. d. Nahrungs- u. Genußmittel Bd. 19, S. 241. 1910; Chem. Zentralbl. 1910, I, S. 1540.

[2]) Noth, H.: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 51, S. 321. 1918.

[3]) Ohle, H.: Biochem. Zeitschr. Bd. 131, S. 611. 1922.

[4]) Power u. Salvay: Journ. of the chem. soc. (London) Bd. 105, S. 767 u. 1062. 1904.

[5]) Willstätter, R. u. W. Mieg: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 408, S. 61. 1915.

[6]) Gilson, E.: Bull. acad. roy. de méd. belgique, Ser. 4, Bd. 16, S. 827. 1902; Cpt. rend. des séances de l'acad. des sciences Bd. 136, S. 385. 1903.

[7]) Fischer, E. u. M. Bergmann: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 51, S. 1760. 1918.

IV. Hydrazinderivate der Zucker.

Wie andere Aldehyde und Ketone reagieren die Zucker an ihrer Carbonylgruppe leicht mit Hydrazinen. Man benutzt aber dafür weniger das Hydrazin selber als substituierte Hydrazine vom allgemeinen Typus

$$H_2N \cdot NH \cdot R \quad \text{oder} \quad H_2N \cdot N\begin{matrix}R\\R\end{matrix},$$

z. B. Phenylhydrazin $H_2N \cdot NH \cdot C_6H_5$,

Methylphenylhydrazin $H_2N \cdot N\begin{matrix}CH_3\\C_6H_5\end{matrix}$,

Benzylphenylhydrazin $H_2N \cdot N\begin{matrix}CH_2 \cdot C_6H_5\\C_6H_5\end{matrix}$,

p-Bromphenylhydrazin $H_2N \cdot NH \cdot C_6H_4Br$,

p-Nitrophenylhydrazin $H_2N \cdot NH \cdot C_6H_4 \cdot NO_2$,

β-Naphthylhydrazin $H_2N \cdot NH \cdot C_{10}H_7$,

Diphenylmethandimethyldihydrazin $H_2N \cdot N(CH_3) \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot C_6H_4 \cdot N \cdot (CH_3) \cdot NH_2$ u. a.

Man bringt diese Hydrazine meist in wässeriger oder alkoholischer Lösung, evtl. auch in Gegenwart von Essigsäure zur Anwendung, besonders wenn es gilt, die Zucker aus Lösungen abzuscheiden, welche noch andere Stoffe enthalten. Da die Zuckerarten aus solchen Lösungen wegen ihrer Zersetzlichkeit und ihrer geringen Krystallisationskraft ohne Anwendung von Hydrazinen meist schwer zu isolieren sind, wird die Überführung in Hydrazinverbindungen bei physiologischen Arbeiten zu einem wichtigen Hilfsmittel.

Man hat zwei Arten von Hydrazinderivaten zu unterscheiden. Zunächst entsteht, wie bei einfachen Aldehyden und Ketonen, das Hydrazon, z. B. aus Glucose und Phenylhydrazin das Glucosephenylhydrazon:

$$CH_2OH \cdot CHOH \cdot CHOH \cdot CHOH \cdot CHOH \cdot CH = N \cdot NHC_6H_5$$

und aus Fructose ganz entsprechend

$$CH_2OH \cdot CHOH \cdot CHOH \cdot CHOH \cdot \overset{\|}{C} \cdot CH_2OH$$
$$\overset{\|}{N} \cdot NHC_6H_5.$$

Da die Hydrazone der Zuckerarten krystallisiert und ihre Konstanten bei verschiedenen Zuckern hinreichend verschieden sind, so kann man mit ihrer Hilfe durch Bestimmung der analytischen Zusammensetzung, des Schmelzpunktes, des Drehungsvermögens die verschiedenen Zucker unterscheiden. Dabei muß aber berücksichtigt werden, daß die Hydrazone bestimmter Zucker in mehreren stereoisomeren oder strukturisomeren Formen auftreten können. Auch hier sind nämlich, wie bei den Zuckern selber, neben den oben angegebenen Formeln cyclische Strukturen möglich, z. B.

$$CH_2(OH) \cdot CH(OH) \cdot CH \cdot CH(OH) \cdot CH(OH) \cdot CH \cdot NH \cdot NH \cdot C_6H_5.$$
$$O \quad \text{— ——}$$

Die Phenylhydrazone der meisten Zucker sind in Wasser mehr oder weniger leicht löslich. Nur das schwerlösliche Mannosephenylhydrazon bildet hiervon eine Ausnahme. Darum muß man bei anderen Zuckern meist zu den obenerwähnten substituierten Hydrazinen greifen.

Aus den Hydrazonen kann man die Zucker auf verschiedene Weise zurückgewinnen. Entweder spaltet man mit konzentrierter Salzsäure den Hydrazinrest als salzsaures Salz ab. Zweckmäßiger ist es, die große Menge starker Säure

zu vermeiden und durch Behandlung mit einem echten Aldehyd in Gegenwart von Wasser den Hydrazinrest abzuspalten und an den zugesetzten Aldehyd zu binden. Hierfür hat man vor allem Benzaldehyd oder Formaldehyd zur Anwendung gebracht, z. B.

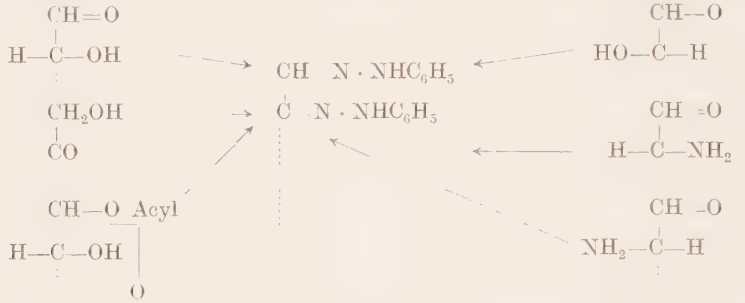
$$CH_2(OH) \cdot CH(OH) \cdot CH(OH) \cdot CH(OH) \cdot CH(OH) \cdot CH = N \cdot NHC_6H_5 + C_6H_5CHO$$
$$= CH_2(OH) \cdot CH(OH) \cdot CH(OH) \cdot CH(OH) \cdot CH(OH) \cdot CHO + C_6H_5 \cdot CH = N \cdot NH \cdot C_6H_5 .$$

Besonders bei Verwendung von Benzaldehyd hat man den Vorteil, daß man ihn, soweit er unverbraucht bleibt, und seine Hydrazone durch Äther oder ähnliche Mittel entfernen kann, so daß reine wässerige Lösungen des in Freiheit gesetzten Zuckers zurückbleiben.

Läßt man aber auf zuckerhaltige Lösungen überschüssige Hydrazine (man arbeitet hier speziell meist mit Phenylhydrazin) in verdünnter essigsaurer Lösung bei 80—100° einwirken, so geht die Reaktion über die einfache Hydrazonbildung hinaus, und es entstehen die sog. *Osazone*. Das der Hydrazongruppe benachbarte Hydroxyl

$$—CHOH \cdot C—$$
$$\quad\quad\quad

gruppe liefern. Schließlich darin, daß auch Aminozucker und gewisse andere Zuckerderivate ebenfalls dieselbe Umbildung zu Osazonen erleiden:



Es werden also eine ganze Reihe von Verschiedenheiten an den Kohlenstoffatomen 1 und 2 durch die Osazonbildung beseitigt, und eine ganze Reihe verschiedener Stoffe geben dasselbe Osazon, z. B. erhält man aus *d*-Glucose, *d*-Mannose, *d*-Fructose, *d*-Glucosamin und α-Galloyl-*d*-glucose dasselbe *d*-Glucosephenylosazon. Verschiedene Osazone geben nur solche Zucker und Zuckerderivate, die sich an den Kohlenstoffatomen 3, 4, 5 usw. strukturell oder stereochemisch unterscheiden. Aus diesen Gründen behält neben der Osazonmethode das Hydrazonverfahren seine Bedeutung, das frei ist von dieser egalisierenden Wirkung. Ferner ist wertvoll, daß das asymmetrische Methylphenylhydrazin $C_6H_5 \cdot N(CH_3) \cdot NH_2$ bei nicht zu langer Ausdehnung des Experimentes nur mit Ketosen Osazone bildet, kaum aber mit Aldosen.

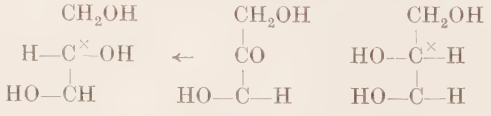
Weitere Mängel der Osazonprobe sind, daß sich die Osazone unter den üblichen Arbeitsbedingungen nicht in annähernd quantitativer Menge bilden und daß die Rückverwandlung der Osazone in die ursprünglichen Zucker nur ganz bedingt und auf recht umständliche Weise möglich ist.

V. Reduktion und Oxydation der Zuckerarten.

Die für Reduktion und Oxydation der typischen Aldehyde und Ketone geltenden Gesetzmäßigkeiten finden volle Anwendung auf die Zuckerarten. Aber hier kommen noch besondere Konsequenzen in bezug auf die räumlichen Verhältnisse hinzu.

Reduziert man eine Aldose mit Natriumamalgam oder metallischem Calcium in schwach saurer oder neutraler Lösung (also mit nascierendem Wasserstoff), so wird das Carbonyl der Aldehydgruppe in eine primäre Alkoholgruppe umgewandelt, ohne daß die räumliche Anordnung der benachbarten Gruppe eine Veränderung erfährt:

So gibt α-Glucose bei der Reduktion α-Sorbit, *d*-Mannose gibt *d*-Mannit usw. Wird dagegen das Carbonyl einer Ketose auf analoge Weise zur sekundären Alkoholgruppe reduziert, so wird dieses Kohlenstoffatom asymmetrisch, und es entstehen gewöhnlich zwei stereoisomere Alkohole nebeneinander, z. B.:



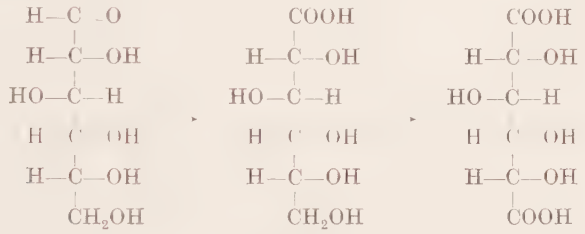
(das entstandene asymmetrische Kohlenstoffatom ist durch × gekennzeichnet).

Aus *d*-Fructose entstehen auf diese Weise nebeneinander *d*-Mannit und *d*-Sorbit.

Die auf solche Weise entstandenen vielwertigen Alkohole sind zum Teil in der Natur mehr oder weniger verbreitet, z. B.:

$C_3H_8O_3$ Glycerin,
$C_4H_{10}O_4$ Erythrit (frei und als Ester der Orsellinsäure in vielen Algen und Flechten),
$C_5H_{12}O_5$ Adonit (in Adonis vernalis),
$C_6H_{14}O_6$ Mannit (in der Manna, in Sellerie, in den Blättern von Syringa vulgaris, in Pilzen, im Roggenbrot, im Harn),
Sorbit (im Saft der Vogelbeeren und vieler Obstarten),
Dulcit sowie die siebenwertigen Alkohole $C_7H_{16}O_7$ Perseit, und Volemit.

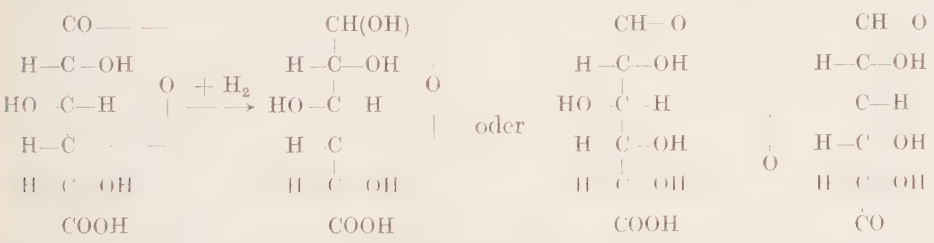
Die *Oxydation* der Aldosen kann in zwei Stufen erfolgen. Durch gemäßigte Oxydationsmittel kann zunächst nur die Aldehydgruppe $-C\begin{matrix}O\\H\end{matrix}$ zum Carboxyl COOH oxydiert werden, während starke Mittel, wie Salpetersäure, gleichzeitig auch die am anderen Ende des Moleküls befindliche primäre Alkoholgruppe CH_2OH ebenfalls zum Carboxyl oxydieren.



d-Glucose. *d*-Gluconsäure. *d*-Zuckersäure.

Diese Säuren sind, wie viele Oxysäuren, zur intramolekularen Wasserabspaltung zwischen Carboxyl und einem der Hydroxyle befähigt. Die dabei entstehenden cyclischen Gebilde, Lactone, haben verwandte Struktur wie die weiter oben besprochenen Cycloformen der Zucker, die Lactole. (Das Lacton der Zuckersäure ist etwas weiter unten formuliert.)

Umgekehrt lassen sich die Zuckermono- und Zuckerdicarbonsäuren auf dem Umweg über ihre Lactone durch Natriumamalgam wieder zu Aldehydzuckern reduzieren. Auf diese Weise haben E. Fischer und Piloty aus der Zuckersäure die Glucuronsäure, aus Schleimsäure die Galacturonsäure synthetisch bereitet, z. B.



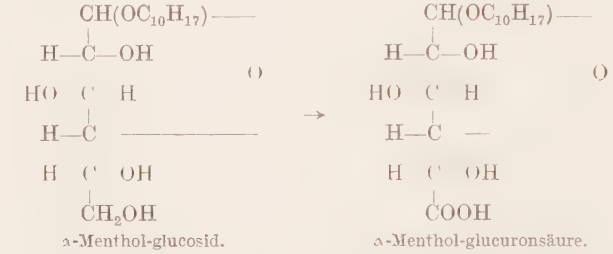
d-Zuckersäuremonolacton [1]. Glucuronsäure [1]. Glucuron [1, 2].

Auch die Glucuronsäure vermag ein Lacton zu bilden, das sog. Glucuron (s. oben).

[1]) Über die Spannweite der Sauerstoffbrücke in diesen Stoffen herrscht noch keine volle Sicherheit; z. B. käme auch eine 1, 5-Sauerstoffbrücke in Betracht. Analoges gilt mutatis mutandis für den Lactonring des Glucurons.

[2]) Der Raumersparnis wegen ist die Formel des Glucurons nur mit einem Sauerstoffring (Lactonring) angegeben. Wahrscheinlich kommen aber auch noch Formeln in Betracht, bei denen die Aldehydgruppe mit einem der verfügbaren Hydroxyle lactolisiert ist.

Da also die Glucuronsäure dieselbe Aldehydgruppe wie der Traubenzucker enthält, nehmen Fischer und Piloty an, daß die Bildung der gepaarten Glucuronsäuren aus der Glucose, ohne den Umweg über die Zuckersäure, so vor sich geht, daß sich zunächst der Paarling mit der Aldehydgruppe des Traubenzuckers glucosidisch verbindet und diese dadurch vor Oxydation schützt, und daß dann erst durch Oxydation des Zwischenproduktes die gepaarte Glucuronsäure gebildet wird. M. Bergmann und W. W. Wolff[1]) haben diese Vermutung realisiert, indem sie zunächst Menthol mit Traubenzucker zum Mentholglucosid verknüpften und dann durch Oxydation die Mentholglucuronsäure gewannen. Da sie vom α-Mentholglucosid ausgingen, haben sie an Stelle der natürlichen β-Mentholglucuronsäure den ersten Vertreter der gepaarten α-Glucuronsäuren gewonnen.



α-Menthol-glucosid. α-Menthol-glucuronsäure.

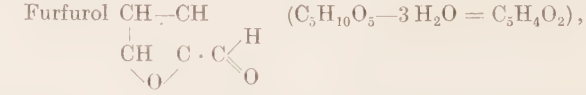
Die Verhältnisse bei der Oxydation von Ketosen scheinen dadurch verwickelt zu werden, daß die Oxydation an dem Ende des Moleküls neben der Ketogruppe angreift und vielleicht über eine α-Ketosäure (Ketogluconsäure) hinweg zu einer Sprengung der Kohlenstoffkette und weiterer Zersetzung führt. Eine Ketogluconsäure („Oxygluconsäure“)

$$CH_2(OH) \cdot CH(OH) \cdot CH(OH) \cdot CH(OH) \cdot CO \cdot COOH$$

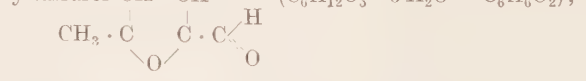
ist sowohl auf biologischem Wege aus Traubenzucker wie in vitro durch Oxydation von Glucose und Gluconsäure erhalten worden[2]).

VI. Verhalten der Zuckerarten gegen Säuren und Alkalien.

Gegen verdünnte Mineralsäuren sind die einfachen Zuckerarten nur in der Kälte beständig. Beim Erwärmen entstehen neben dunklen Huminstoffen flüchtige Stoffe der Furangruppe, die für die verschiedenen Klassen von Polyosen verschieden sind und darum verwendet werden können, um festzustellen, ob der untersuchte Zucker eine Pentose, Methylpentose oder Hexose ist. Es entstehen nämlich aus Pentosen:



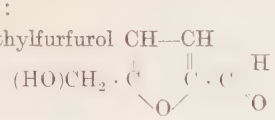
aus Methylpentosen:



[1]) Bergmann, M. u. W. W. Wolff: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 56, S. 1060. 1923.

[2]) Vgl. besonders Boutroux: Cpt. rend. des séances de l'acad. des sciences Bd. 102, S. 924. 1886. — Kiliani: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 55, S. 2819. 1922. — Hönig u. Tempus: Ebenda Bd. 57, S. 787. 1924. — Ruff: Ebenda Bd. 32, S. 2269. 1899. — Bertrand: Ann. de chim. et de phys. [8], Bd. 3, S. 211 u. 279. 1904.

aus Hexosen:

w-Oxymethylfurfurol  $(C_6H_{12}O_6 - 3\,H_2O = C_6H_6O_3)$.

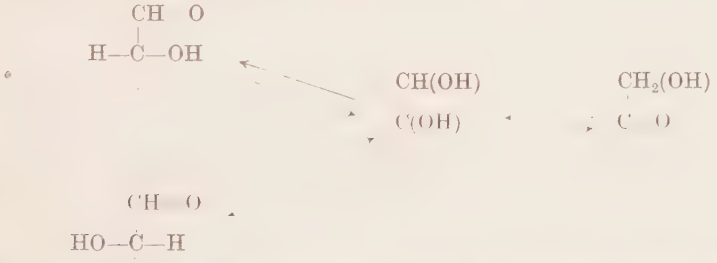
Aus Glucuronsäure und analogen Aldehydsäuren der Hexosereihe entstehen wie aus Pentosen Furfurol, aber daneben Kohlensäure. Auf der Bildung der Furfurolderivate beruhen verschiedene, im analytischen Teil besprochene, Farbreaktionen, sowie eine quantitative Bestimmung der Pentosen, Methylpentosen und Pentosane. Im Gegensatz zu Furfurol und Methylfurfurol wird das Oxymethylfurfurol durch die heißen Säuren leicht weiter in Ameisensäure und Lävulinsäure gespalten:

$$C_6H_6O_3 + 2\,H_2O = H \cdot COOH + CH_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH.$$

Die Zersetzung der Hexosen mit Säuren erfolgt schneller bei Ketohexosen als bei Aldohexosen.

Bei der Behandlung von Polysacchariden mit Säuren geht der Bildung obiger Stoffe vermutlich erst eine Hydrolyse zu den einfachen Zuckern voraus.

Eine merkwürdige Veränderung der Monosaccharide durch verdünnte Alkalien haben Lobry de Bruyn und Alberda van Ekenstein[1]) untersucht. Behandelt man z. B. in der Hexosereihe Glucose oder Manose oder Fructose mit verdünntem Alkali, so erhält man bei Zimmertemperatur allmählich oder rascher beim Erwärmen ein Gemisch, welches schließlich alle diese drei Zucker nebeneinander und neben noch weiteren Umwandlungsprodukten enthält. Man hat diese gegenseitige Umwandlung so zu erklären versucht[2]), daß intermediär eine „Enolform" entsteht, die für die drei genannten Zucker identisch ist und leicht wieder umgekehrt in dieselben Zucker verwandelt wird:



Bei längerer Wirkung der Alkalien oder mit stärkeren Alkalien erfolgt unter Braunfärbung weitergehende Zersetzung. Dabei treten inaktive Milchsäure und die verschiedenen „Saccharinsäuren" auf, nämlich je nach dem Ausgangszucker:

Saccharinsäure $CH_2(OH) \cdot CH(OH) \cdot CH(OH) \cdot C(OH)(CH_3) \cdot COOH$,

Parasaccharinsäure[3]) $CH_2(OH) \cdot CH(OH) \cdot CH(COOH) \cdot CH(OH) \cdot CH_2(OH)$,

Metasaccharinsäure $CH_2(OH) \cdot CH(OH) \cdot CH(OH) \cdot CH_2 \cdot CH(OH) \cdot COOH$,

Isosaccharinsäure $CH_2(OH) \cdot CH(OH) \cdot CH_2 \cdot C(OH)(COOH) \cdot CH_2(OH)$.

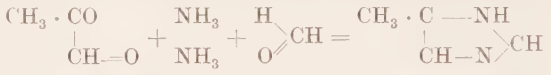
[1]) Bruyn, Lobry de u. Alberda van Ekenstein: Recueil de travaux chim. des Pays-Bas Bd. 14, S. 203. 1895.

[2]) Wohl, A. u. C. Neuberg: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 33, S. 3099. 1900.

[3]) Nef nimmt eine normale Kohlenstoffkette an.

Bei allen diesen Prozessen müssen Verschiebungen von Hydroxylgruppen stattfinden, da sowohl Milchsäure wie die Saccharinsäuren im Gegensatz zu den Zuckern sauerstofffreie Kohlenstoffatome enthalten. Ferner scheint bei der Saccharinsäurebildung nach der Ansicht mancher Forscher eine Spaltung und Wiedervereinigung der Kohlenstoffkette einzutreten. Die Saccharinsäurebildung hat nach Kiliani besonders eingehend Nef[1]) studiert.

Läßt man wässeriges Ammoniak in Form von Zinkhydroxyd-Ammoniak bei gewöhnlicher Temperatur auf Monosaccharide wirken, so bilden sich erhebliche Mengen Methylimidazol[2]), deren Bildung man mit der primären Entstehung von Methylglyoxal und Formaldehyd in Zusammenhang gebracht hat:



Methylglyoxal. Methylimidazol.

Methylglyoxal wird auch als Vermittler der schon erwähnten Milchsäurebildung vorausgesetzt.

VII. Synthese der Zuckerarten.

Im Rahmen dieser Darstellung können nur jene Synthesen kurz besprochen werden, welche in engerem Zusammenhang mit der biologischen Entstehung der Zuckerarten stehen.

Die Hypothese A. v. Baeyers, daß die Assimilation der Kohlensäure in den grünen Pflanzen zunächst zu Formaldehyd führt, der dann zu den Zuckerarten polymerisiert wird, hat durch die klassischen Arbeiten von Willstätter und A. Stoll[3]) ihre bedingte Bestätigung insoweit gefunden, als ein Zwischenprodukt von der Oxydationsstufe des Formaldehyds einwandfrei erwiesen wurde. G. Klein und O. Werner[4]) glauben neuestens den Formaldehyd direkt nachgewiesen zu haben.

Butlerow[5]) hat bereits 1861 durch Einwirkung von Kalkwasser auf polymeren Formaldehyd (Trioxymethylen) einen zuckerhaltigen Sirup gewonnen, das sog. Methylenitan. O. Loew hat die Umwandlung des Formaldehyds mit Kalk oder Magnesia genauer studiert[6]) und die Bedingungen genau ausgearbeitet, unter welchen ein Gemisch zuckerähnlicher Stoffe gewonnen werden kann, das er Formose nannte. E. Fischer[7]) hat zeigen können, daß darin eine α-Acrose genannte Hexose enthalten ist, die als *d,l*-Fructose identifiziert wurde. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß die Bildung der Hexosen über Zwischenprodukte von niedriger Kohlenstoffzahl führt. Bei Verwendung von Calciumcarbonat als Kondensationsmittel wurde nämlich Glykolaldehyd $CH_2(OH) \cdot C\langle{}^{H}_{O}$ isoliert[8]).

Bei seinen klassischen Synthesen der natürlichen Zucker ging E. Fischer von Stoffen der Dreikohlenstoff-Reihe (Acrolein $CH_2 = CH \cdot C\langle{}^{H}_{O}$ und Glycerin) aus.

[1]) Nef: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 357, S. 301. 1907; Bd. 376, S. 58. 1910 (dort Literatur).

[2]) Windaus, A. u. F. Knoop: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 38, S. 1166. 1905. — Windaus: Ebenda Bd. 39, S. 3886. 1906; Bd. 40, S. 799. 1907. — Inouye, K.: Ebenda Bd. 40, S. 1890. 1907.

[3]) Willstätter, R. u. A. Stoll: Untersuchungen über die Assimilation der Kohlensäure. Berlin: Julius Springer 1918.

[4]) Klein, G. u. O. Werner: Biochem. Zeitschr. Bd. 168, S. 361. 1925.

[5]) Butlerow: Cpt. rend. des séances de l'acad. des science Bd. 53, S. 145. 1861; Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 120, S. 295. 1861.

[6]) Vgl. besonders Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 22, S. 475. 1889; Bd. 39, S. 1592. 1906.

[7]) Fischer, E.: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 21, S. 989. 1888. — Fischer, E. u. I. Tafel: Ebenda Bd. 20, S. 1093, 2566 u. 3384. 1887.

[8]) Euler, H. u. A.: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 39, S. 45. 1906.

C. Spezielle Beschreibung.

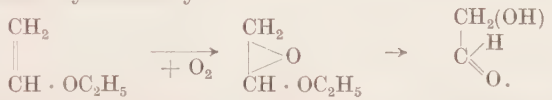
I. Monosaccharide.

Glykolaldehyd (Glykolose) $C_2H_4O_2 = CH_2(OH) \cdot C\langle{}^{H}_{O}$.

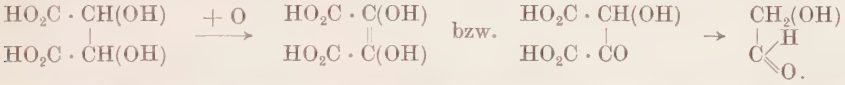
Dieser denkbar einfachste Oxyaldehyd ist in wässeriger Lösung zuerst von E. Fischer und Landsteiner[1]) aus Bromacetaldehyd mit Barytwasser

$$Br \cdot CH_2 \cdot CH{=}O \xrightarrow[\text{Baryt}]{} CH_2(OH) \cdot CH{=}O$$

erhalten worden. Marckwald und Ellinger[2]) beschritten einen ähnlichen Weg. Dagegen oxydierten M. Bergmann und A. Miekeley[3]) den Vinyläthyläther zunächst mit Benzopersäure zum Äthylglykolosid, das sich von der cyclischen Form des Glykolaldehyd in analoger Weise ableitet wie die gewöhnlichen Glucoside von der Cycloform des Traubenzuckers. Durch Hydrolyse des Äthylglykolosids entsteht dann Glykolaldehyd:



Allen diesen und anderen Verfahren ist heute das von Fenton[4]) entdeckte vorzuziehen: Oxydation von Weinsäure zur sog. Dioxymaleinsäure, aus der bei 60° Kohlendioxyd abgespalten wird.



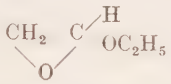
Fenton und Jackson erhielten den Glykolaldehyd krystallisiert. Er bildet farblose, durchsichtige Tafeln, die bei 95—97° schmelzen, süß schmecken und sich leicht in Wasser lösen. Frisch bereitete wässerige Lösungen ergeben bei der kryoskopischen Bestimmung des Molekulargewichts Werte, die auf $C_4H_8O_4$ stimmen, beim Aufbewahren der Lösung findet man aber bald die normalen Werte $C_2H_4O_2$.

Der Glykolaldehyd gibt die typischen Reaktionen der Zucker: Er reduziert Fehlingsche Lösung, färbt sich beim Erwärmen mit Alkalien gelb und gibt beim Erwärmen mit essigsaurem Phenylhydrazin das Osazon $C_6H_5NH \cdot N{=}CH{-}CH{=}N \cdot NH \cdot C_6H_5$, des Glyoxals vom Schmpt. 177—180°. Charakteristisch sind auch die scharlachroten Nadeln des *p*-Nitrophenylosazons vom Schmpt. 311°.

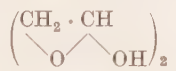
Glykolaldehyd kondensiert sich leicht zu höheren Zuckern z. B. $CH_2(OH) \cdot CHO + CH_2(OH) \cdot CHO \rightarrow CH_2(OH) \cdot CH(OH) \cdot CH(OH) \cdot CHO$ usw. Schon durch Erhitzen von Glykolaldehyd auf 100° im Vakuum erhält man ein dickflüssiges, süß schmeckendes, zuckerartiges Produkt. Mit verdünnten Alkalien geht die Polymerisation zu Tetrosen und Hexosen schon bei Eistemperatur vor sich. Von Hefe wird Glykolaldehyd nicht vergoren, aber unter geeigneten Umständen zu Äthylenglykol reduziert[5]).

[1]) Fischer, E. u. Landsteiner: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 25, S. 2549. 1892.
[2]) Marckwald u. Ellinger: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 25, S. 2984. 1892.
[3]) Bergmann, M. u. A. Miekeley: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 54, S. 2150. 1921.
[4]) Fenton: Journ. of the chem. soc. (London) Bd. 65, S. 901; Bd. 67, S. 774; Bd. 71, S. 376. 1897; Bd. 75, S. 575. 1899.
[5]) Neuberg, C. u. E. Schwenk: Biochem. Zeitschr. Bd. 71, S. 118. 1915. Bezüglich des Verhaltens im Tierkörper vgl. J. Smedley: Chem. Zentralbl. 1912, II, S. 731. — Barrenscheen, H. K.: Biochem. Zeitschr. Bd. 58, S. 277. 1913. — Sansum, W. D. u. R. T. Woodyatt: Journ. of biol. chem. Bd. 17, S. 521. 1914. — Cremer, M. u. R. W. Seuffert: Chem. Zentralbl. 1916, II, S. 1045. — Schwenker, G.: Ebenda 1914, II, S. 64.

Das obenerwähnte Äthylglykolosid ist der einfachste Typus der Glucoside. Obwohl es in allen untersuchten Lösungsmitteln bimolekular ist, hat man ihm die oben angeschriebene Formel gegeben, weil es bei hoher Temperatur im Vakuum in Einzelmoleküle zerfällt, die nur die Formel



haben können. Dementsprechend hat man auch für die dimolekulare Form des Glykolaldehyds neuerdings die Formel



in Erwägung gezogen. Die große Neigung der einfachsten Glucoside und Zucker (vgl. auch Acetol und Acetoin) zur Assoziation ist von Bedeutung für das Verständnis der höheren, nicht zuckerähnlichen Polysaccharide.

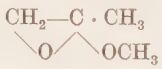
Acetol (Methylketol, Oxyaceton, Brenztraubenalkohol)

$$C_3H_6O_2 = CH_2(OH) \cdot CO \cdot CH_3.$$

Entsteht aus Chloraceton beim Austausch des Halogens gegen Hydroxyl

$$ClCH_2 \cdot CO \cdot CH_3 \rightarrow CH_2(OH) \cdot CO \cdot CH_3.$$

Acetol wird ferner durch biochemische Oxydation von Propylenglykol $CH_2(OH) \cdot CH(OH) \cdot CH_3$ mittels Bacterium xylinum oder Mycoderma aceti gebildet. Glycerin sowie Milchsäurealdehyd wandeln sich in der Hitze unter bestimmten Bedingungen ebenfalls in Acetol um. Acetol ist eine farblose Flüssigkeit von schwachem angenehmen Geruch und süßem, aber brennendem Geschmack. Es reduziert Fehlingsche Lösung und ammoniakalische Silberlösung schon in der Kälte. Mit Phenylhydrazin entsteht ein Hydrazon und weiterhin ein Osazon (das Osazon des Methylglyoxal). Mit festen Alkalien tritt Verharzung ein. Bei alkalischer Oxydation hat man an Stelle des erwarteten Methylglyoxal $CH_3 CO \cdot CH = O$ als dessen Umwandlungsprodukt Milchsäure $CH_3 \cdot CH(OH)COOH$ beobachtet. Der Methylcycloacetal (Methyllactolid) ist nach den Feststellungen von Bergmann und Ludewig[1]) in Lösung assoziiert und geht analog dem Äther des Glykolaldehyds bei hoher Temperatur im Vakuum in Moleküle



über, die aber in der Kälte wieder assoziieren. Mit Jodjodkalium entsteht eine dunkelbraune krystallisierte, aber sehr zersetzliche Verbindung des Äthers $(C_4H_8O_2)_2J_4JK$, die nach demselben Typus aufgebaut zu sein scheint wie die bekannte Stärke-Jodjodkalium-Verbindung.

Acetoin (Dimethylketol) $C_4H_8O_4 = CH_3 \cdot CH(OH) \cdot CO \cdot CH_3$. Es entsteht bei der Vergärung von Glucose, Fructose und Rohrzucker durch manche niedere Organismen wie den Bacillus tartricus. Farblose Flüssigkeit, die beim Stehen allmählich in krystallisierte, dimolekulare, leicht wieder spaltbare Formen übergeht. Da diese vier asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten, ist das Auftreten mehrerer inaktiver Formen verständlich und zum Teil auch beobachtet. Für die Cycloacetale gilt dasselbe wie bei Glykolaldehyd und Acetol.

Milchsäurealdehyd (α-Oxypropionaldehyd) $C_3H_6O_2 = CH_3 \cdot CH(OH) \cdot CHO$, von Wohl und Lange[2]) synthetisch bereitet. Farblose geruchlose Krystalle

[1]) Bergmann u. Ludewig: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 436, S. 173. 1924.
[2]) Wohl u. Lange: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 41, S. 3612. 1908.

von schwach bitterem Geschmack, die Fehlingsche Lösung schon in der Kälte reduzieren und fuchsinschweflige Säure röten. Sie lösen sich in Wasser zu einer bimolekularen Form, die langsam in Einzelmoleküle übergeht.

Glycerinaldehyd (Dioxypropionaldehyd) $C_3H_6O_3 = CH_2(OH) \cdot CH(OH) \cdot CHO$ entsteht vielfach bei der Oxydation von Glycerin neben dem unten beschriebenen Dioxyaceton. Reiner erhält man den inaktiven Dioxyaldehyd nach Wohl[1]) aus Acrolein-Diäthylacetal, indem man dieses mit Permanganat oxydiert und das entstandene Acetal des Glycerinaldehyd mit sehr verdünnter Schwefelsäure spaltet:

$$\begin{aligned} CH_2 = CH \cdot CH(OC_2H_5)_2 &\rightarrow CH_2(OH) \cdot CH(OH) \cdot CH(OC_2H_5)_2 \\ &\rightarrow CH_2(OH) \cdot CH(OH) \cdot CHO\,. \end{aligned}$$

Eine verbesserte Darstellung direkt aus Glycerin hat R. J. Witzemann[2]) beschrieben.

Glycerinaldehyd bildet farblose Krystalle vom Schmpt. 138°, die süß schmecken, sich in Wasser langsam auflösen, dann Fehlingsche Lösung schon in der Kälte reduzieren und fuchsinschweflige Säure röten. Auch die Angeli-Riminische Hydroxamsäurereaktion verläuft positiv. Die wässerige Lösung enthält frisch bereitet eine dimolekulare, nach einigem Stehen aber eine monomolekulare Form. Mit Phenylhydrazin in essigsaurer Lösung entsteht dasselbe Osazon

$$\begin{array}{l} CH_2OH \cdot C \cdot CH = N \cdot NH \cdot C_6H_5 \\ \quad\quad\quad\

Eine Mischung von Glycerinaldehyd mit Dioxyaceton diente Emil Fischer bei seinen berühmten Synthesen der natürlichen Hexosen als Material, weil Glycerinaldehyd durch Alkalien in Hexosen übergeführt wird. Geht man von reinem Glycerinaldehyd aus, so erhält man nach E. Schmitz[1]) reine, krystallisierte α-Acrose (*dl*-Fructose) und daneben *dl*-Sorbose. Glycerinaldehyd wird von Hefe nur ganz langsam und unvollständig vergoren, wahrscheinlich dürfte er also kein maßgebendes Zwischenprodukt der alkalischen Zuckergärung sein. Über das Verhalten des Aldehyds im Tierkörper ist die Originalliteratur zu vergleichen.

Dioxyaceton, $C_3H_6O_3 = CH_2(OH) \cdot CO \cdot CH_2(OH)$. Die Oxydation von Glycerin durch das Sorbosebakterium (Bacterium xylinum) zu Dioxyaceton ist nicht nur biologisch von Interesse, sondern auch die geeignetste Darstellungsweise. Zeitweise ist sie industriell zur Gewinnung eines Kohlenhydrates für Diabetiker ausgeführt worden. Andere Mikroorganismen bilden aus Traubenzucker, Rohrzucker, Maltose, sowie aus *d*-Gluconsäure Dioxyaceton. Man kennt sowohl eine monomolekulare, krystallisierte Modifikation, wie eine dimolekulare, assoziierte Form. Das Äthylcycloacetal ist nach H. O. L. Fischer und H. Mildbrand[2]) dimolekular. Fehlingsche Lösung wird durch Dioxyaceton schon in der Kälte reduziert. Mit Phenylhydrazin entsteht Phenylglycerosazon. Mit verdünnter Natronlauge bildet sich, wie aus Glycerinaldehyd, Milchsäure. Unter geeigneten Bedingungen läßt sich aber auch Methylglyoxal abfangen, das übrigens aus Dioxyaceton bei der Destillation von Dioxyaceton mit Schwefelsäure oder noch besser mit Phosphorpentoxyd entsteht[3]). Die Frage der Vergärbarkeit von Dioxyaceton scheint noch nicht eindeutig entschieden. Jedenfalls wird es viel langsamer als die gärbaren Hexosen angegriffen[4]). Über das Verhalten im Tierkörper siehe die Originalliteratur.

Tetrosen $C_4H_8O_4$: Obwohl weit verbreitete Stoffe, wie der Erythrit und besonders die *d*-Weinsäure nahe mit den Aldotetrosen verwandt sind, sind diese selber bisher in der Natur nicht beobachtet worden. Dagegen ist die entsprechende Ketotetrose die sog. Erythrulose $CH_2(OH) \cdot CH(OH) \cdot CO \cdot CH_2OH$ in ihrer *d*-Form von Bertrand durch Oxydation des natürlichen, inaktiven Erythrits mit Hilfe des Bacterium xylinum erhalten worden. Dabei entsteht aus einem intramolekular inaktiven Stoff (mit zwei entgegengesetzt asymmetrischen Kohlenstoffatomen) ein aktiver mit nur einem Kohlenstoffatom.

Pentosen $C_5H_{10}O_5$ *und Methylpentosen* $C_6H_{12}O_5$.

In diesen beiden Gruppen finden sich eine ganze Reihe Zucker, die, wenn auch nicht in freiem Zustand, so doch in Form von Verbindungen in der Natur sehr verbreitet sind. Unter den normalen Aldopentosen sind diese vor allem Arabinose, Xylose und Ribose, von den Methylaldopentosen die Rhamnose, Rhodeose, Isorhodeose, Fucose und Chinovose. In den Pflanzen treten die Pentosen hauptsächlich in Form komplexer Polysaccharide, der sog. Pentosane", die Methylpentosen analog als „Methylpentosane" auf. Zellmembranen (Holz, Stroh, Samenschalen) Gummiarten und Seetang sind die hauptsächlichen Materialien zur Gewinnung solcher Pentosen und Methylpentosen. Aber auch in Glucosidform und in Esterbindung treten diese Zucker in der Natur auf.

[1]) Schmitz, E.: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 46, S. 2327. 1913.

[2]) Fischer, H. O. L. u. H. Mildbrand: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 57, S. 707. 1924.

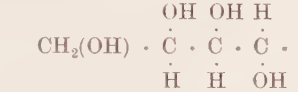
[3]) Pinkus, G.: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 31, S. 35. 1898. — Fischer, H. O. L. u. C. Taube: Ebenda Bd. 57, S. 1502. 1924.

[4]) Oppenheimer: Die Fermente. Bd. I, S. 33. 1925. — Fischer, H. O. L. u. C. Taube: Siehe Anm. 3. — Neuberg, C. u. A. Gottschalk: Biochem. Zeitschr. Bd. 154, S. 487. 1924.

Am tierischen Organismus hat zuerst E. Salkowski[1]) das Auftreten einer Pentose bei einer Stoffwechselanomalie, der sog. „Pentosurie" festgestellt. Die ersten Beobachtungen über das normale Vorkommen einer Pentose als Baustein eines Nucleoproteids verdankt man Hammarsten[2]). Sie ist von Levene, Jacobs und La Forge[3]) als *d*-Ribose erkannt worden. Vgl. im einzelnen den zusammenfassenden Aufsatz von C. Neuberg „Die Physiologie der Pentosen und der Glucuronsäuren in den Ergebnissen der Physiologie Bd. 3, S. 373 (ff. 1904) und C. Neuberg, „Der Harn".

Über Nachweis und Bestimmung der Pentosen wird in einem besonderen analytischen Abschnitt gesprochen.

l-Arabinose



Sie hat ihren Namen daher, daß sie zuerst durch Hydrolyse von arabischem Gummi erhalten wurde. Zur Darstellung eignet sich aber mehr die Hydrolyse von Kirschgummi. Sie bildet gewöhnlich Prismen, deren Lösung süß schmeckt. Man kennt eine α-Form von der spezifischen Drehung $+54°$ und eine β-Form von $[\alpha]_D = +175°$, die beide dem Gleichgewichtswert von $[\alpha]_D = 105°$ (in 10 proz. Lösung) zustreben. Das Phenylosazon, das mit dem der *l*-Ribose übereinstimmt, schmilzt bei 160°. Charakteristischer sind das *p*-Bromphenylhydrazon vom Schmpt. 160°, das Diphenylhydrazon vom Schmpt. 206° und das Benzylphenylhydrazon vom Schmpt. 170°.

Als *dl*-Arabinose, d. h. als Vereinigung oder Gemisch von *l*-Arabinose mit ihrem Spiegelbildisomeren, hat Neuberg[4]) den bei Pentosurie ausgeschiedenen Zucker identifiziert. Es liegt hier also der nicht sehr häufige Fall vor, daß von einer optisch-aktiven Substanz neben den aktiven Formen auch die *dl*-Form in der Natur auftritt. Eine Reihe von Forschern haben später dieselbe Feststellung gemacht; andere glauben *l*-Arabinose, ferner *dl*-Ribose aufgefunden zu haben. Levene und La Forge[5]) glauben *l*-Ketolyxose oder *d*-Ketoxylose gefunden zu haben. Auch *d*-Xylose ist angegeben worden. Möglicherweise gibt es verschiedene Formen von Pentosurie. Jedenfalls ist aber auch zu beachten, daß bei Genuß besonders pentosanhaltiger Obstarten *l*-Arabinose im Harn erscheinen kann. Bei echter Pentosurie soll die Ausscheidung von der Nahrung unabhängig sein. Die abgeschiedene Pentosemenge ist immer gering.

d-Arabinose ist bei der Spaltung der Glucoside Barbaloin und Isobarbaloin beobachtet worden.

d-Ribose

Krystalle, die bei 95° schmelzen, süß schmecken und in wässeriger Lösung eine spezifische Drehung von 21,5° aufweisen. Das *p*-Bromphenylhydrazon schmilzt bei 164°. Das Osazon ist mit dem der *d*-Arabinose identisch (Schmpt. 160°).

d-Ribose ist nach den Untersuchungen von Levene, Jacobs und La Forge[6]) in einer Reihe von Nucleinsäuren (Inosinsäure, Guanylsäure, Hefe- und Tritico-

[1]) Salkowski, E.: Berlin. klin. Wochenschr. 1895, Nr. 17.
[2]) Hammarsten: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 19, S. 19. 1894.
[3]) Levene, Jacobs u. la Forge: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 45, S. 609. 1912.
[4]) Neuberg, C.: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 33, S. 2243. 1900.
[5]) Levene u. la Forge: Journ. of biol. chem. Bd. 18, S. 319. 1914.
[6]) Levene, Jacobs u. la Forge: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 42, S. 2703. 1909; Bd. 43, S. 3147 u. 3164. 1910.

nucleinsäure) als Baustein enthalten und geht in die daraus bei geeigneter Spaltung erhaltenen Purinpentoside über. Nach Levene und Meyer[1]) ist *d*-Ribose widerstandsfähig gegen Muskelplasma und gegen Pankreassaft.

l-Xylose $CH_2OH \cdot \underset{OH}{\overset{H}{C}} \cdot \underset{H}{\overset{OH}{C}} \cdot \underset{OH}{\overset{H}{C}} \cdot CHO$.

Nadeln oder Prismen, die sehr süß schmecken und etwas über 150° schmelzen, je nach dem Erhitzen, aber auch etwas niedriger oder höher. Das Phenylosazon schmilzt bei etwa 158°, also ähnlich wie das der Arabinose, von dem es aber dennoch verschieden ist. Da charakteristische, schwer lösliche Hydrazone nicht existieren, (Unterschied und Trennung von Arabinose) oxydiert man die Xylose für ihren Nachweis zur Xylonsäure, die als Cadmiumdoppelsalz mit Cadmiumbromid $(C_5H_9O_6)_2$ Cd, $CdBr_2$, $2H_2O$ identifiziert wird. Auch das Brucinsalz ist brauchbar.

l-Xylose kann bei der Fäulnis von *d*-Glucuronsäure entstehen.

Apiose heißt ein bei der Hydrolyse des Petersilienglucosids Apiin aufgefundener Zucker, der vielleicht eine verzweigte Kohlenstoffkette besitzt. Sie gibt bei der Destillation mit Salzsäure kein Furfurol und liefert darum auch nicht die rote Furfurol-Salzsäurereaktion. Die Apiose bedarf aber noch der näheren Untersuchung.

l-Rhamnose $CH_3 \cdot \underset{H}{\overset{OH}{C}} \cdot \underset{H}{\overset{OH}{C}} \cdot \underset{OH}{\overset{H}{C}} \cdot \underset{OH}{\overset{H}{C}} \cdot CHO$.

Sie kommt im Pflanzenreich in vielen Glucosiden vor, z. B. im Quercitrin, Frangulin, Hesperidin). Man gewinnt sie am besten durch Hydrolyse des Quercitrin oder des Xanthorhamnin der Gelbbeeren. Das Eiweiß der Eier von Hühnern, welche mit Gelbbeeren gefüttert werden, soll nach O. Weiss[2]) gebundene Rhamnose enthalten. Rhamnose krystallisiert als Monohydrat (Schmpt. 93°) und wasserfrei (Schmpt. gegen 124°). Beide Arten zeigen Mutarotation mit dem Endwert $[\alpha]_D = +8{,}4°$ (für wasserhaltigen Zucker berechnet). Das Phenylosazon schmilzt gegen 185°. Bei der Destillation mit Schwefelsäure entsteht Methylfurfurol.

Fucose $C_6H_{12}O_5$. Tritt meist in Form von Methylpentosanen auf. Man erhält sie bei der Hydrolyse von Polysacchariden von Seetangarten, sowie von Tranganthgummi. Auch im Hefegummi soll sie vorkommen. Ihr Schmelzpunkt ist wenig charakteristisch (130–140°); der Endwert der spezifischen Drehung ist — 76°. Das Phenylosazon schmilzt unter Zersetzung bei 178°.

Rhodeose (*l*-Fucose) $C_6H_{12}O_5$ ist der optische Antipode der Fucose aus Seetang, darum sind die physikalischen Daten des Zuckers und seiner Derivate bis auf die Drehungsrichtung die gleichen. Rhodeose ist das Spaltprodukt verschiedener Glucoside.

Chinovose $C_6H_{12}O_5$ als Glucosid in gewissen Chinarinden. Ihr Osazon schmilzt bei 194°.

Hexosen.

In diese Gruppe gehören die physiologisch wichtigsten Zucker. Die drei Aldohexosen: *d*-Glucose, *d*-Mannose und *d*-Galactose, sowie die Ketohexose, *d*-Fructose sind in der Natur ganz außerordentlich verbreitet. Wir begegnen ihnen sowohl frei, wie in Form von Glucosiden, wie in Form von zuckerähnlichen (Rohrzucker, Milchzucker, Maltose usw.) und nichtzuckerähnlichen (Glykogen, Stärke, Cellulose) Polysacchariden.

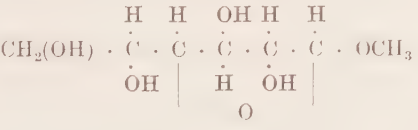
[1]) Levene u. Meyer: Journ. of biol. chem. Bd. 11, S. 347. 1912.
[2]) Weiss, O., vgl. C. Neuberg: Ergebn. d. Physiol. Bd. 3, S. 373. 1904.

d-Glucose, Traubenzucker $CH_2(OH) \cdot \overset{OH}{\underset{H}{C}} \cdot \overset{OH}{\underset{OH}{C}} \cdot \overset{H}{\underset{H}{C}} \cdot \overset{OH}{\underset{OH}{C}} \cdot CHO$.

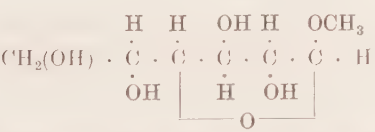
Sie wurde früher auch wegen der Rechtsdrehung ihrer wässerigen Lösung als Dextrose bezeichnet zum Unterschied von der linksdrehenden Fructose („Laevulose"). Sie ist weit verbreitet bei Pflanze und Tier. Das Blut, die Lymphe, überhaupt die meisten Körperflüssigkeiten und Organe enthalten Traubenzucker. Im Harn ist seine Menge sehr gering, kann aber unter pathologischen Verhältnissen bis auf etwa 12% steigen.

Wasserfreier Traubenzucker bildet Nadeln oder harte Krusten vom Schmpt. 146°. Das Monohydrat, das man aus wässeriger Lösung bei gewöhnlicher Temperatur erhält, bildet Tafeln oder warzenähnliche Gebilde. Beide zeigen in Wasser eine spezifische Anfangsdrehung von 110—111° (sog. α-Form). Außerdem kennt man noch eine β-Form, deren frisch bereitete wässerige Lösung $[\alpha]_D = +17{,}5°$, nach anderen Autoren + 19° oder + 20° zeigt. Beide Formen zeigen Mutarotation und erreichen nach einiger Zeit den Endwert von $[\alpha]_D = +52{,}3°$. In Lösung dürften auch noch andere Formen vorkommen. In physiologisch-chemischen Abhandlungen[1]), z. B. auch in der modernen Insulinliteratur mißt man neuerdings einer sog. γ-Form Bedeutung zu, deren Name aber nicht zweckmäßig gewählt ist, weil man früher dieselbe Bezeichnung in anderem Sinne gebraucht hat.

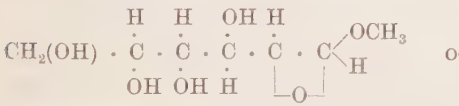
Es handelt sich bei der Mutarotation und den verschiedenen Formen des Traubenzuckers um räumliche und strukturelle Verschiedenheiten der Glucose, welche durch den Übergang der gewöhnlichen, offenen Aldehydform in cyclische Formen hervorgerufen werden. Den verschiedenen cyclischen Formen des Traubenzuckers entsprechen auch verschiedene mögliche Glucosidstrukturen. Z. B. kennt man schon heute mindestens drei verschiedene Methylglucoside. Das sog. γ-Methylglucosid, das von Säuren auffallend leicht gespalten wird, muß einen anderen Ring enthalten als die viel beständigeren α- und β-Methylglucoside. Man nimmt für α- und β-Methylglucosid die Formeln[2])



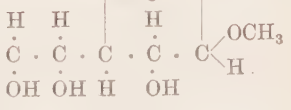
und



an, dagegen für γ-Methylglucosid, das übrigens ein Gemisch ist, Formeln[3]) wie die folgenden:



oder



[1]) Vgl. auch H. J. Hamburger: Biochem. Zeitschr. Bd. 128, S. 185. 1922.

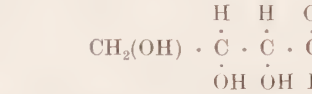
[2]) Daneben kommen aber auch Formeln mit anderem Ringsystem in Betracht. Vgl. Anm. 1, S. 117.

[3]) Auch diese Formeln des γ-Methylglucosids sind in bezug auf die Weite des Sauerstoffringes in letzter Zeit zweifelhaft geworden. Gewiß ist aber, daß Glucoside mit verschieden weit gespannter Sauerstoffbrücke existieren.

Die Raumbeanspruchung, der Energieinhalt und das Brechungsvermögen der verschiedenen Formen des Traubenzuckers sind nach I. N. Riiber[1]) verschieden.

Traubenzucker schmeckt weniger süß als Rohrzucker, als dessen Ersatz er in der Form des sog. „Stärkezuckers" vielfach benutzt wird. Er ist in Wasser sehr leicht löslich. Durch vorsichtiges Erhitzen geht Traubenzucker in verschiedene Anhydride über.

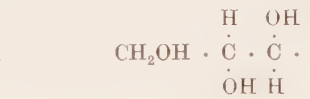
d-Mannose



Kommt frei (Orangenschalen), glucosidisch gebunden (Strophanthin), vor allem aber in gewissen komplexen Kohlehydraten, den Mannanen, vor. Die Mannane der Steinnuß oder der Caruben („Johannesbrot")samenschalen sind ein geeignetes Ausgangsmaterial zur Gewinnung des Zuckers.

Mannose schmilzt bei 132°, schmeckt süß, dreht in frisch bereiteter Lösung erst links; Enddrehung $[\alpha]_D = +14{,}2°$. Das Phenylhydrazon vom Zersetzungspunkt 204° unterscheidet sich von den Hydrazonen aller übrigen verbreiteten Zucker durch seine Schwerlöslichkeit in Wasser und eignet sich darum zur Erkennung und Abscheidung der Mannose. Das Osazon ist dagegen mit dem der *d*-Glucose und der *d*-Fructose identisch. Das Reduktionsprodukt, der Mannit tritt gelegentlich im Harn auf, vielleicht gelangt es dorthin aus pflanzlicher Nahrung, da der Mannit in Pflanzen sehr verbreitet ist.

d-Galactose



Sie ist ein Spaltprodukt vieler Glucoside, Di- und Polysaccharide. Physiologisch wichtig ist sie besonders als Spaltprodukt des Milchzuckers. Von dort gelangt sie bei manchen schweren Verdauungsstörungen in den Harn von Säuglingen. In den Cerebrosiden des Gehirns findet sie sich reichlich in noch nicht genau festgelegter glucosidischer oder esterartiger Bindung. Sie krystallisiert mit 1 Molekül Wasser oder auch wasserfrei. In letzterem Fall schmilzt sie gegen 164°. Der Endwert der spezifischen Drehung in wässeriger Lösung liegt bei + 80,5°.

Das Phenyl-*d*-galactosazon schmilzt gegen 200°, das charakteristische Methylphenylhydrazon bei 191°. Mit Salpetersäure entsteht die optisch-inaktive Schleimsäure

vom Schmpt. 213°, die wegen ihrer geringen Löslichkeit in Wasser zum Nachweis und zur ungefähren quantitativen Bestimmung der Galactose benützt wird.

d-Galactose wird im allgemeinen von Hefen langsamer vergärt als *d*-Glucose, *d*-Mannose und *d*-Fructose. Manche Hefen vergären sie gar nicht. Neuere Arbeiten beschäftigen sich wieder mit der Tatsache, daß sich Hefen an die Vergärung von *d*-Galactose gewöhnen können.

Daß das Reduktionsprodukt der Galactose, der inaktive Dulcit, in manchen Pflanzen oder Pflanzenprodukten auftritt, wurde schon erwähnt. Auch inaktive Galactose ist wiederholt beobachtet worden.

[1]) Riiber, J. N.: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 56, S. 2185. 1925.

d-Gulose ist eine weitere isomere Aldohexose. Ihr Vorkommen im Harn von Kaninchen nach Verfütterung von *d*-Glucuronsäure ist gelegentlich behauptet worden[1]).

d-Fructose, Fruchtzucker $CH_2(OH) \cdot \overset{H}{\overset{|}{C}} \cdot \overset{H}{\overset{|}{C}} \cdot \overset{OH}{\overset{|}{C}} \cdot CO \cdot CH_2(OH)$.
$\quad\quad\quad

dl-Sorbose entsteht nach E. Schmitz[1]) durch alkalische Kondensation von *dl*-Glycerinaldehyd neben *dl*-Fructose (α-Acrose).

Heptosen.

Eine Ketoheptose, $CH_2(OH) \cdot CH(OH)_4 \cdot COCH_2(OH)$, die man wegen ihrer stereochemischen Beziehungen zur *d*-Mannose als *d-Mannose-Ketoheptose* bezeichnet, ist neben Perseit (s. weiter oben) in den Früchten von Persea gratissima aufgefunden worden[2]). Schmpt. 182° · $[\alpha]_D = +29{,}4°$.

Eine andere Ketoheptose findet sich in der Crassulacee Sedum spectabile und heißt darum *Sedoheptose*[3]).

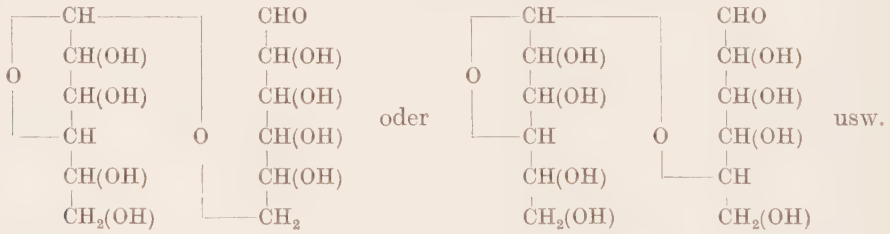
Zweifelhaft ist ein Fall des Vorkommens einer Aldoheptose (Glucoheptose) im menschlichen Harn[4]).

Bei keiner Aldo- oder Ketoheptose ist bisher Vergärung durch Hefe beobachtet worden.

II. Zuckerähnliche Disaccharide und Polysaccharide.

Als *Disaccharide* bezeichnet man solche zusammengesetzte Zucker, die aus zwei Molekülen einfacher Zuckerarten unter Abspaltung von einem Molekül Wasser entstehen. Wie die gewöhnlichen Glucoside der Monosaccharide aus einem Zucker und einem hydroxylhaltigen Stoff (od. dgl.) unter Wasserabspaltung entstehen, so tritt bei der Bildung der gewöhnlichen Disaccharide die Cycloform des *einen* Zuckers mit ihrer Lactolgruppe mit einem Hydroxyl des zweiten Zuckerrestes unter Wasseraustritt zusammen. Das Hydroxyl des zweiten Zuckers kann entweder ein gewöhnliches alkoholisches Hydroxyl sein, oder es kann das Hydroxyl der Lactolform sein. Dementsprechend sind zwei prinzipiell verschiedene Typen von Disacchariden zu unterscheiden.

I[5]).

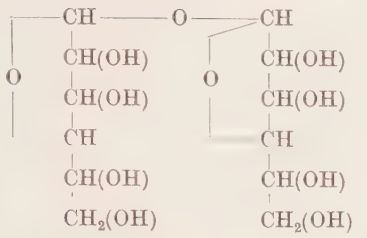


A. [Typus: Gentiobiose[6])]. B.

Hier ist die typische Zuckergruppe (Oxyaldehyd- bzw. Oxyketongruppe) des zweiten, rechts geschriebenen Zuckerrestes durch die Disaccharidbindung nicht verbraucht, kann also noch alle Umwandlungen und Reaktionen eines einfachen Zuckers erleiden. Derartige Disaccharide reduzieren z. B. Fehlingsche Lösung oder alkalische Hypojoditlösung

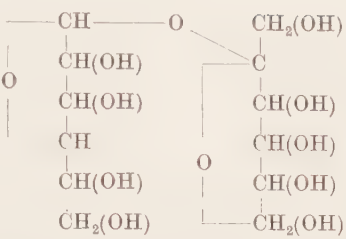
[1]) Schmitz, E.: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 46, S. 2327. 1913.
[2]) Forge, F. B. la: Journ. of biol. chem. Bd. 28, S. 511. 1917.
[3]) Vgl. F. B. la Forge: Journ. of biol. chem. Bd. 42, S. 367. 1920.
[4]) Rosenberger, F.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 49, S. 202. 1906.
[5]) Man schreibt die Formel der einzelnen Zucker, um die Übersichtlichkeit zu erleichtern, prinzipiell in allen Fällen so an, daß die Carbonyl- bzw. Lactolgruppe nach oben oder bei wagerechter Schreibweise nach rechts zu stehen kommt. Infolgedessen kommt das Kohlenstoffatom 1 auch immer nach oben bzw. nach rechts zu stehen.
[6]) Bezüglich der Unsicherheit über die Spannweite des Sauerstoffringes im nichtreduzierenden Zuckerteil aller derartigen Disaccharide vgl. Anm. 1 auf S. 117. Diese Unsicherheit gilt auch für verschiedene spezielle im folgenden gegebenen Polysaccharidformeln.

II.



C.
[Typus: Trehalose[1]).]

oder



usw.

D.
[Typus: Rohrzucker[1]).]

Bei diesem Typus von Disacchariden nehmen beide Zucker mit ihrer lactolisierten Carbonylgruppe an der Disaccharidbindung teil. Es ist darum keine Gelegenheit mehr vorhanden, die Eigenschaften der freien Zucker (Glucosidbildung, Oxydation zu Carbonsäuren usw.) zu entfalten. Diese Disaccharide reduzieren Fehlingsche Lösung und alkalische Hypojoditlösung nicht.

Die verschiedenen Disaccharide unterscheiden sich

1. durch die Natur der aufbauenden Zucker, die sich durch hydrolytische Spaltung und Charakterisierung der Spaltstücke ermitteln lassen.

2. Durch die Verschiedenheit der Haftstellen des *einen* Zuckers, welche durch den *anderen* Zucker in Anspruch genommen ist, z. B. ist in obiger Formel A Kohlenstoff 6, in Formel B Kohlenstoff 5 des reduzierenden Zuckerteils in Anspruch genommen. Man kann diese Haftstellen zur kurzen schriftlichen Wiedergabe der Disaccharidstruktur durch Ziffern andeuten, welche man über die Namen der beiden Teilzucker schreibt und durch einen zweiseitigen Pfeil verbindet, z. B. $\overset{1}{\text{Glucosido}}\text{-}\overset{2}{\text{fructose}}$ für die obige Formel D.

3. Durch die Spannweite der Lactol-Sauerstoffbrücken, welche zwischen verschiedenen Kohlenstoffatomen desselben Zuckerrestes gespannt sind. Formel A und B haben je eine 1,4-Sauerstoffbrücke, Formel C zwei 1,4-Sauerstoffbrücken, Formel D eine 1,4- und eine 2,6-Sauerstoffbrücke. Man drückt die Spannweite der Sauerstoffbrücken innerhalb des Teilzuckers nomenklaturtechnisch durch die beiden Stellenziffern der beteiligten Kohlenstoffatome aus und setzt diese Ziffern voreinander durch ein Komma getrennt in gebrochenen Klammern hinter den Namen des beteiligten Zuckers, z. B. Galaktoside ⟨1,5⟩-glucose.

4. Durch den räumlichen Bau der Lactolgruppe im glucosidisch gebundenen Zucker. Genau so, wie bei den einfachen Methylglucosiden jede Struktur entweder eine α- und eine β-Form der Lactolgruppe enthalten kann, weil die Lactolgruppe ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthält, ist in den Disacchariden vom Typus A und B immer eine α- oder β-Form der Lactolgruppe des nichtreduzierenden Teilzuckers möglich. Bei Zuckern vom Typus C und D ist diese räumliche Variationsmöglichkeit bei den Lactolgruppen *beider* Zuckerreste gegeben.

Durch diese Mehrzahl variabler Strukturelemente wird eine außerordentlich große Anzahl von isomeren Disacchariden ermöglicht[2]). In jedem dieser Disaccharide sind durch die strukturellen und räumlichen Verschiedenheiten die Affinitätswerte der einzelnen Atomgruppen in anderer Weise abgestimmt. Die Einwirkung der Fermente auf Disaccharide wird durch die gegenseitige Lage der Sauerstoffbrücken, der Ringe, der Hydroxyle usw. entscheidend beeinflußt. Die Methoden für die Ermittelung der strukturellen und räumlichen Einzelheiten sind noch in der Entwicklung begriffen. Im wesentlichen benutzt man gegenwärtig die Methylierung der freien Hydroxyle, um hinterher das methylierte

[1]) Vgl. Anm. 1 auf S. 117.

[2]) Vgl. dazu M. Bergmann: Über die Bildung der Glucoside. Naturwissenschaften Bd. 10, S. 838. 1922.

Disaccharid zu spalten und aus der Stellung der Methyle in den Spaltprodukten auf die Lage der im ursprünglichen Disaccharid verfügbaren Hydroxyle zurückzuschließen. Die sehr spezifisch eingestellte Wirkung der Fermente dient u. a. zur Ermittlung, ob α- oder β-Struktur vorliegt.

Den zeitlichen Verlauf von Spaltungsvorgängen kann man an Änderungen des Reduktions-, des Drehungs- oder Brechungsvermögens der Lösungen verfolgen.

Eine Reihe von Disacchariden, wie Maltose, Gentiobiose, Cellobiose, Mannobiose usw., ist durch Fermentsynthese aus den Spaltzuckern aufgebaut worden. Ohne Zuhilfenahme von Fermenten ist B. Helferich, K. Baeuerlein und F. Wiegand[1]) sowie A. Pictet und A. Georg die Synthese der Gentiobiose gelungen.

Maltose, Glucosido-glucose. Sie entsteht aus Stärke und aus Glykogen bei der Wirkung verschiedener Fermente und tritt infolgedessen auch frei bei Tieren und Pflanzen in beschränkter Menge auf. Z. B. ist sie im Darminhalt und in der Leber aufgefunden worden.

Maltose krystallisiert gewöhnlich mit einem Molekül Wasser in Nadeln. Sie löst sich leicht in Wasser. Das Drehungsvermögen der frischbereiteten wäßrigen Lösung dieser Maltoseform steigt bis auf $[\alpha]_D^{20} = +137^\circ$ (für das Hydrat bestimmt). Maltose reduziert Fehlingsche Lösung.

Durch heiße verdünnte Mineralsäuren, sowie durch gewisse Enzyme (Maltasen) wird sie in 2 Moleküle d-Glucose gespalten. Die meisten gebräuchlichen Hefen vergären Maltose leicht. Eine Ausnahme bilden Saccharomyces marxianus, anomalus und exiguus.

Maltosephenylosazon $C_{24}H_{32}O_9N_4$ zersetzt sich gegen 208°, bildet hellgelbe Nadeln, die in heißem Wasser erheblich leichter löslich sind als die Phenylosazone der einfachen Hexosen.

Cellobiose, Glucosido-glucose. Sie entsteht beim chemischen und bakteriellen Abbau der Cellulose und einiger anderer komplexer Kohlenhydrate. Sie ist bisher nur als mikrokrystallines Pulver beschrieben, das sich leicht in Wasser löst. Beim Erhitzen verkohlt sie gegen 225° vollständig. $[\alpha]_D^{20} = +34{,}6^\circ$ (Endwert). Das Osazon schmilzt gegen 210°.

Cellobiose wird von Hefe nicht angegriffen, dagegen scheint das Mycel von Aspergillus niger ein Spaltungsenzym zu enthalten, ferner spalten Teilenzyme des Kefir und der Takadiastase.

Ein Isomeres der Cellobiose, die *Celloisobiose*, glauben Ost und Prosiegel in geringer Menge beim chemischen Abbau von Cellulose aufgefunden zu haben.

$$1 \longleftarrow\!\!\!

in frischen Pilzen. Sie schmeckt süß, löst sich leicht in Wasser, reduziert Fehlingsche Lösung nicht und zeigt keine Mutarotation. $[\alpha]_D^{20} = +197°$. Durch Säurehydrolyse entstehen 2 Moleküle α-Glucose. In tierischen Organen und bei vielen niedrigen Organismen findet sich ein Trehalose spaltendes Enzym, die Trehalase. Von manchen Hefen wird sie vergoren.

Rohrzucker, Saccharose, Glucosido-fructosid[1]). Rohrzucker ist im Pflanzenreich außerordentlich verbreitet. In den Wurzeln der Zuckerrübe finden sich durchschnittlich bis 20%, doch ist auch schon ein Gehalt von 27% erreicht worden. Ähnliche Mengen kommen im Stengel des Zuckerrohres vor. Trotzdem viele tierische Organismen und der Mensch mit der Nahrung große Mengen Rohrzucker aufnehmen, ist er in animalischen Säften oder Geweben doch nur ganz selten wahrscheinlich infolge anormaler Zustände beobachtet worden[2]). Wie Neuberg gezeigt hat, bildet sich Rohrzucker aus dem Trisaccharid Raffinose durch selektive enzymatische Hydrolyse mittels Emulsin[3]).

Rohrzucker bildet große, farblose, monokline Krystalle von stark süßem und angenehmem Geschmack. Er löst sich leicht in Wasser, dagegen schwer in starkem Alkohol. Er schmilzt gegen 160° und geht weiterhin in Caramel über. Das spezifische Drehungsvermögen $[\alpha]_D^{20} = +66{,}5°$ ist in verhältnismäßig weiten Grenzen von der Temperatur und besonders von der Konzentration unabhängig. Darauf beruht die Möglichkeit, Rohrzucker in Abwesenheit anderer optisch-aktiver Substanzen polarimetrisch zu bestimmen. Den qualitativen Nachweis des Rohrzuckers kann man auf die Tatsache gründen, daß er Fehlingsche Lösung nicht reduziert, daß aber bei der Hydrolyse mit Säuren oder mit Saccharase gleiche Teile Traubenzucker und Fruchtzucker entstehen, die Fehlingsche Lösung reduzieren. Wenn man die Hydrolyse unter entsprechenden Kautelen ausführt, kann man auch aus dem Unterschied der optischen Drehung vor und nach der Hydrolyse auf den Gehalt an Rohrzucker schließen. Am sichersten wird es aber immer sein, den Rohrzucker in Substanz zu isolieren und ihn dann polarimetrisch zu identifizieren. Einen Nachweis des Rohrzuckers hat man auch auf die Tatsache zu gründen gesucht, daß die reduzierenden Zucker beim Stehen mit Natronlauge ihr Drehungsvermögen verlieren, während Rohrzucker unverändert bleibt.

Rohrzucker verbindet sich mit anorganischen Basen zu den sog. Saccharaten. Mit Phenylhydrazin verbindet sich Rohrzucker zwar nicht direkt, doch sind leicht Verwechslungen mit osazongebenden Zuckern deshalb möglich, weil Rohrzucker viel leichter als andere Disaccharide hydrolisiert wird und darum bei der Osazonprobe auch gewisse Mengen Glucosazon liefert.

Milchzucker, Lactose, Galactosido-glucose[4]). Kommt in reichlicher Menge in der Milch der Säugetiere vor, ferner im Harn von Wöchnerinnen und säugenden Tieren. Er ist der einzige Zucker der Milch und wird scheinbar erst in der Milchdrüse gebildet. Es ist nichts darüber bekannt, welchen Nutzen gerade das Vorhandensein dieses Disaccharids in der Milch mit sich bringt, das anderwärts, z. B. im Pflanzenreich, bisher nirgends beobachtet worden ist. Man kennt

[1]) Haworth, W. N. u. W. H. Linell: Journ. of the chem. soc. (London) Bd. 123, S. 294 u. 301. 1923. — Bergmann, M. u. A. Miekeley: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 55, S. 1390. 1922; Bd. 56, S. 1227. 1923. — Haworth u. Hirst: Journ. of the chem. soc. (London) Bd. 129, S. 1858. 1926.

[2]) Smolenski: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 60, S. 119. 1909. — Lépine, R. u. Boulud: Cpt. rend. des séances de l'acad. des sciences Bd. 133, S. 138. 1901; Bd. 134, S. 398. 1902.

[3]) Neuberg: Biochem. Zeitschr. Bd. 3, S. 519. 1907.

[4]) Vgl. Pryde, J., E. L. Hirst u. R. W. Humphreys: Journ. of the chem. soc. (London) Bd. 127, S. 348. 1925. — Haworth, W. N., O. A. Ruell u. S. Cr. Westgarth: Ebenda Bd. 125, S. 2468. 1925.

ein krystallisiertes Monohydrat und zwei krystallisierte wasserfreie Formen. $[\alpha]_D^{20}$ = +55,3° (Endwert, auf wasserfreien Zucker berechnet). Bei der Hydrolyse mit verdünnten Säuren entstehen gleiche Teile d-Glucose und d-Galactose. Auch verschiedene Fermente der Emulsingruppe, der Takadiastase, der Dünndarmschleimhaut junger Tiere, ferner die Kefirlactase bewirken dieselbe Spaltung. Die üblichen Hefen erzeugen keine Gärung, wohl aber die sog. Milchzuckerhefen, sowie gewisse Torulaceen. Eine große Anzahl Bakterien erzeugt aus Milchzucker Milchsäure.

Lactosephenylosazon $C_{24}H_{32}O_9N_4$ schmilzt über 203° unter Zersetzung. Man kennt auch ein Anhydrid dieses Osazons von der Formel $C_{24}H_{28}O_8N_4$, das erst bei 224° schmilzt.

Lactose reduziert Fehlingsche Lösung. Die reduzierende Gruppe sitzt im Glucoseanteil, entsprechend der in der Überschrift angedeuteten Struktur.

Melibiose, Galactosido-glucose[1]) entsteht bei partieller Hydrolyse des natürlichen Trisaccharids Raffinose neben Fructose $[\alpha]_D = +142{,}5°$. Reduziert Fehlingsche Lösung. Enthält wie Milchzucker Galactose und Glucose, und zwar Galactose in glucosidischer Form, dagegen Glucose in reduzierender Form. Melibiosephenylosazon schmilzt bei 178—179° [bzw. 190—192° auf dem Maquenneblock[2])].

Eine Reihe weiterer, gelegentlich durch Abbau von Trisacchariden oder Glucosiden aufgefundener oder synthetischer Disaccharide kann hier nicht besonders genannt werden. Erwähnt soll nur werden, daß auch Pentosen und Methylpentosen als Komponenten natürlicher Disaccharidkomplexe wiederholt beobachtet worden sind. So ist die Vicianose $C_{11}H_{20}O_{10}$, die, mit Benzaldehyd und Blausäure (bzw. Mandelsäurenitril) vereinigt, das Vicianin von Vicia angustifolia bildet, eine Arabinosidoglucose. Glucosidoxylose ist in Form von zwei Dibenzoylverbindungen in einer Leguminose aufgefunden worden[3]).

Trisaccharide.

Raffinose, Melitriose, Galactosido-glucosido-fructosid. Sie ist im Pflanzenreich überaus verbreitet. Da sie den Rohrzucker in der Rübe unter gewissen anormalen Wachstumsbedingungen begleitet, reichert sie sich häufig in den letzten Mutterlaugen der Rübenzuckerfabrikation an.

Raffinose $C_{18}H_{32}O_{16}$ krystallisiert mit 5 Molekülen H_2O in farblosen Nadeln oder Prismen, von $[\alpha]_D = +104{,}4°$ ohne Mutarotation. Sie löst sich leicht in Wasser, diese Lösung schmeckt aber kaum süß. Von verdünnten Alkalien wird sie nicht gebräunt. Sie reduziert Fehlingsche Lösung nicht. Bei der Spaltung mit Säuren entstehen, wenn sie vollständig ist, gleiche Teile d-Fructose, d-Glucose und d-Galactose. Da Raffinose zwei verschieden geartete Disaccharidbindungen enthält, so gelingt es, den Spaltungsprozeß mit Säuren stufenweise vorzunehmen und erst die empfindliche Glucose-Fructose-Bindung zu lösen. Dabei entsteht das bereits vorher besprochene Disaccharid Melibiose (Galactosido-glucose). Arbeitet man bei der Spaltung statt mit Säuren mit Enzymen, so kann man deren ausgesprochene Spezifität benützen, um nach Belieben mit Invertin nur die Bindung zwischen Glucose und Fructose, oder mit „Emulsin" nur die Bindung zwischen Glucose und Galactose zu lösen. Im letzteren Fall entstehen Galactose und Rohrzucker.

[1]) Haworth u. Leitch: Journ. of the chem. soc. (London) Bd. 113, S. 188. 1918. — Haworth, Hirst u. Ruell: Ebenda Bd. 123, S. 3125. 1923. — Pictet, A.. u. H. Vogel: Helvetica chim. acta Bd. 9, S. 806. 1926.

[2]) Bierry, H.: Biochem. Zeitschr. Bd. 44, S. 436. 1912.

[3]) Power u. Salway: Journ. of the chem. soc. (London) Bd. 105, S. 767 u. 1062. 1914. — Tutin, F.: Ebenda Bd. 107, S. 7. 1915.

Gentianose kommt in den Wurzeln von Gentiana lutea neben Rohrzucker vor. Sie reduziert nicht. Invertase oder sehr verdünnte Schwefelsäure zerlegen in *d*-Fructose und Gentiobiose (Glucosidoglucose), starke Säuren in 1 Mol *d*-Fructose und 2 Mol *d*-Glucose.

Melezitose, in bestimmten Mannaarten und im Honigtau der Linde, reduziert nicht, gibt bei vorsichtiger Spaltung *d*-Glucose und Turanose, ein reduzierendes Disaccharid aus *d*-Glucose und *d*-Fructose[1]).

Mannino-Trisaccharid, in der Eschenmanna. Es reduziert Fehlingsche Lösung und liefert ein Phenylosazon [Schmpt. 124°][2]). Mit Säuren oder mit den „Emulsin"-fermenten entstehen daraus 2 Moleküle *d*-Galaktose und 1 Molekül *d*-Glucose.

Rhamninose reduziert ebenfalls und zerfällt bei der Spaltung in 1 Molekül Galaktose und 2 Moleküle *l*-Rhamnose, enthält also eine Methylpentose. Sie ist als Glucosid in den Früchten von Rhamnus infectoria enthalten.

Verschiedene neue *Trisaccharide* sollen nach den Beobachtungen der letzten Jahre beim *Abbau von Stärke* mit Fermenten oder starken Säuren entstehen. Von ihnen ist vorerst nur ein reduzierendes Trisaccharid einigermaßen charakterisiert, das beim *diastatischen Abbau von Stärke* unter besonderen Bedingungen entstehen soll[3]). Es soll durch ein Ferment der bitteren Mandeln in Maltose + Glucose, durch Malz- oder Hefenenzyme in Isomaltose + Glucose gespalten werden.

Auch das beim acetolytischen Abbau von Cellulose erhaltene reduzierende Trisaccharid *Procellose* bedarf noch der weiteren Untersuchung[4]).

Tetrasaccharid.

Die krystallisiert erhaltene Stachyose $C_{24}H_{42}O_{21}$ aus den Wurzelknollen von Stachys tuberifa reduziert nicht. Sie zerfällt zunächst in d-Fructose und Mannino-Trisaccharid oder bei vollständiger Hydrolyse in 1 Molekül Glucose, 1 Molekül Fructose und 2 Molekül Galaktose.

III. Zuckeranhydride.

Die Zuckeranhydride stehen in enger Beziehung zu den Glucosiden und Disacchariden. Man kann die Disaccharide als Glucoside auffassen, in welchen die Lactolgruppe *eines* Zuckers mit einem Hydroxyl eines *zweiten* Zuckers unter Wasseraustritt reagiert hat. Die Zuckeranhydride kann man sich aus den Lactolformen der Zucker so abgeleitet denken, daß das Lactolhydroxyl mit einem anderen Hydroxyl *desselben* Zuckermoleküls unter Wasserabspaltung reagiert. Infolgedessen enthalten die Zuckeranhydride 1 Molekül Wasser weniger als die zugehörigen freien Zucker. Derartige Anhydride können naturgemäß ebensogut aus Monosacchariden wie aus Di- oder Polysacchariden entstehen. Sie enthalten die charakteristische Gruppe der Zucker nicht mehr in unversehrtem Zustand. Darum ändert man bei der Benennung derartiger Zuckeranhydride in den Namen der *freien* Zucker die charakteristische Gruppenendsilbe „ose" in „osan" ab. Ein solches Zuckeranhydrid aus Glucose wird demnach statt Glucoseanhydrid abgekürzt Glucosan genannt.

Die Anhydride einfacher und zusammengesetzter Zucker finden wegen ihrer möglichen Beziehung zu den komplizierten natürlichen Polysacchariden (s. weiter unten) wachsendes Interesse. Hier können nur einige einfache als Individuen wohldefinierte Vertreter dieser Spezialgruppe Erwähnung finden.

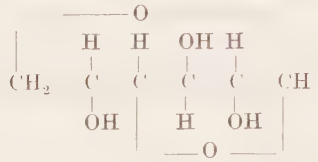
[1]) Kuhn, R. u. G. E. v. Grundherr: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 59, S. 1655. 1926. — Zemplén, G.: Ebenda Bd. 59, S. 2539. 1926.

[2]) Bierry, H.: Biochem. Zeitschr. Bd. 44, S. 457. 1912.

[3]) Ling, A. R. u. D. R. Nanji: Transact. of the chem. soc. (London) Bd. 123, S. 2666. 1923.

[4]) Bertrand, G. u. L. Benoist: Cpt. rend. des séances de l'acad. des sciences Bd. 176, S. 1583. 1923.

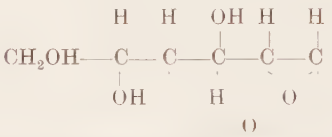
Laevoglucosan (*β*-Glucosan) hat man ein linksdrehendes, gut krystallisiertes Anhydrid der Glucose genannt, das Tanret[1]) durch alkalische Spaltung des Piceins, eines Glucosids aus den Blättern von Pinus picea, erhalten hat. Später hat Pictet[2]) gezeigt, daß man Laevoglucosan leicht durch Destillation von Stärke und Cellulose unter vermindertem Druck gewinnen kann. Karrer und Smirnoff[3]) haben Laevoglucosan synthetisch bereitet. Man gibt dem Laevoglucosan heute meist die Formel



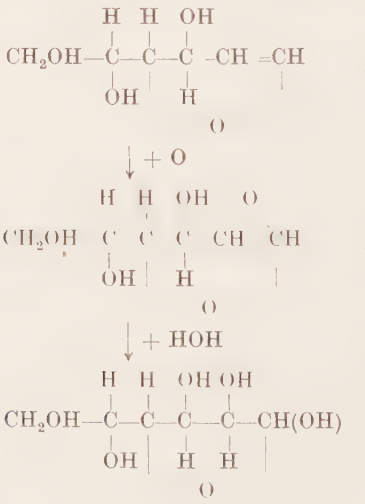
oder ähnliche Formeln mit ⟨1,6⟩, ⟨1,5⟩-Sauerstoffbrücken.

Glucosan (*α*-Glucosan) entsteht neben anderen Produkten beim Erhitzen von Glucose[4]). Man arbeitet dabei zweckmäßig im Vakuum.

Die Krystallisation bereitet Schwierigkeiten. Pictet und seine Mitarbeiter nehmen für das Glucosan die folgende Formel an:



Durch Ringsprengung mit methylalkoholischer Chlorwasserstofflösung entsteht ausschließlich *α*-Methylglucosid. Ein ähnliches Zuckeranhydrid nehmen Bergmann und Schotte[5]) als Zwischenprodukt der Oxydation von Glucal an, die in Wasser ohne weiteres zu Mannose, in Methylalkohol zu Methylmannosid führt.



[1]) Tanret: Bull. de la soc. chim. Ser. 3, Bd. 11, S. 949. 1894.

[2]) Pictet, A. u. J. Sarasin: Helvetica chim. acta Bd. 1, S. 87. 1918.

[3]) Karrer u. Smirnoff: Helvetica chim. acta Bd. 4, S. 817. 1921.

[4]) Gélis, M. A.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 51, S. 331. 1860. — Pictet, A. u. P. Castan: Helvetica chim. acta Bd. 3, S. 645. 1920.

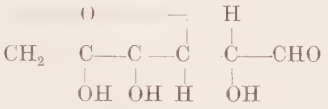
[5]) Bergmann u. Schotte: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 54, S. 440 u. 1564. 1921.

[6]) Für alle diese Formeln gilt der mehrfach geäußerte Vorbehalt in bezug auf die Spannweite der Sauerstoffbrücke. Wegen Glucal vgl. insbesondere M. Bergmann u. A. Miekeley: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 55, S. 1402. 1922.

Daß sich die verschiedenen Zuckeranhydride in ihrer Beständigkeit und in anderen Eigenschaften weitgehend unterscheiden, liegt durchaus im Bereiche der Möglichkeit und ist sogar nach neueren Untersuchungen[1]) über die gegenseitige Beeinflussung von Sauerstoffringen und Hydroxylen bei Zuckerabkömmlingen einigermaßen selbstverständlich.

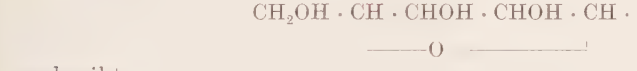
Eigenartige physikalische Eigenschaften weist ein Anhydrid $C_{12}H_{20}O_{10}$ der Cellobiose auf, das M. Bergmann und E. Knehe[2]) durch Abbau von natürlicher Cellulose gewinnen konnten. Es ist in freiem Zustand trotz seiner zahlreichen Hydroxyle völlig unlöslich in Wasser, gleicht also hierin noch der Cellulose. Dagegen sind ein krystallisiertes Tetracetat und ein Hexacetat dieses Cellobioseanhydrids beschrieben worden, die sich durchaus normal verhalten und in den üblichen Lösungsmitteln für acetylierte Zucker leicht aufgenommen werden.

In funktionellem Gegensatz zu den eben besprochenen Zuckeranhydriden stehen die sog. Anhydrozucker, bei welchen die typische Gruppe der Zucker, oder wenigstens die Carbonylgruppe, von der Anhydrisierung nicht betroffen werden. Ein Beispiel ist die Anhydroglucose von E. Fischer und Zach[3]), für welche hauptsächlich die Struktur



in Betracht gezogen worden ist. Dementsprechend bildet die Anhydroglucose ein Glucosid, Hydrazone und Osazon, und läßt sich am Carbonylkohlenstoff zur Carbonsäure oxydieren und zum entsprechenden Alkohol reduzieren.

Aus Glucosamin entsteht mit salpetriger Säure ein Anhydrozucker, die sog. Chitose, der man die Formel

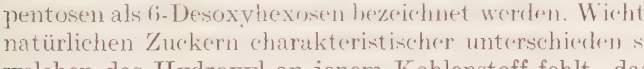


zuschreibt.

IV. Desoxyzucker.

Desoxyzucker nennt man eine Reihe auch in der Natur vertretener Stoffe, die sich von den echten, natürlichen Zuckern durch einen Mindergehalt von Hydroxylen auszeichnen. Streng genommen könnten also auch die Methylpentosen als 6-Desoxyhexosen bezeichnet werden. Wichtiger, und von den echten, natürlichen Zuckern charakteristischer unterschieden sind solche Desoxyzucker, welchen das Hydroxyl an jenem Kohlenstoff fehlt, das der Carbonylgruppe benachbart ist.

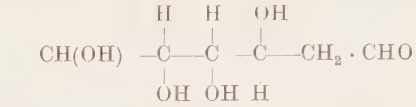
Die Formel einer derartigen 2-Desoxymethylpentose



hat Kiliani[4]) der von ihm aus dem Digitalin durch Spaltung gewonnenen Digitoxose zugeschrieben. Die von Ad. Windaus und L. Hermanns[5]) aus anderen Digitalisglucosiden gewonnene Cymarose ist scheinbar der Monomethyläther der Digitoxose oder eines verwandten Desoxyzuckers.

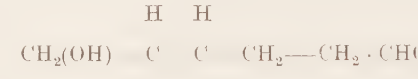
[1]) Bergmann, M.: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 443, S. 223. 1925.
[2]) Bergmann, M. u. E. Knehe: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 445, S. 1. 1925.
[3]) Fischer, E. u. Zach: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 45, S. 459. 1912. Vgl. auch B. Helferich, W. Klein u. W. Schäfer: Ebenda Bd. 59, S. 79. 1926.
[4]) Kiliani: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 38, S. 4040. 1905 (dort Literatur).
[5]) Windaus, Ad. u. L. Hermanns: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 48, S. 979. 1915; vgl. auch Bd. 58, S. 1509. 1925.

M. Bergmann hat eine Reihe von Desoxyzuckern synthetisch bereitet, insbesondere die 2-Desoxyglucose



und gezeigt, daß es sich hier um eine besondere, von den Zuckern durch eine Reihe typischer Reaktionen unterschiedene Stoffgruppe (sog. Desosen) handelt. Die 2-Desoxyzucker geben keine Osazone, sind außerordentlich empfindlich gegen Säuren, die tiefgreifende Zersetzungen bewirken, färben Fichtenholz in Gegenwart von Chlorwasserstoffdämpfen grün und gehen mit sehr viel größerer Leichtigkeit als die natürlichen Zucker in glucosidartige Cycloacetale über, die ihrerseits wieder viel leichter als die echten Glucoside von stark verdünnten, wässerigen Säuren hydrolisiert werden.

Da sich die neuerdings beschriebenen Cycloacetale einer 2,3-Bisdesoxyglucose



ebenfalls durch extreme hydrolytische Empfindlichkeit auszeichnen, hat man[1]) auf einen stabilisierenden Einfluß der Hydroxyle am Kohlenstoff 2 und 3 des Traubenzuckers auf die Stabilität der Glucoside und Disaccharide geschlossen. Dieser Einfluß muß bei der fermentativen Spaltung dieser Verbindungen erst durch das Ferment überwunden werden.

V. Stickstoffhaltige Zucker.

In diese Gruppe gehören jene Abarten der einfachen Zucker, in welchen ein Sauerstoffatom durch die Iminogruppe ersetzt ist, und die trotzdem noch die wesentlichen Eigentümlichkeiten der Zucker aufweisen. Je nach der Natur des ersetzten Sauerstoffatoms hat man mit folgenden Typen von Amino- und Iminozuckern zu rechnen:

1. Ersatz von OH durch NH_2, z. B.

$$CH_2(OH) \cdot CH(OH) \cdot CH(OH) \cdot CH(OH) \cdot CH(NH_2) \cdot CHO$$

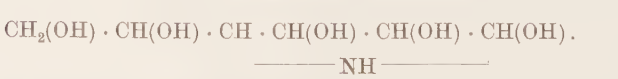
nebst den entsprechenden Cycloformen.

2. Ersatz von Carbonyl- oder Ringsauerstoff durch NH, z. B.

$$CH_2(OH) \cdot CH(OH) \cdot CH(OH) \cdot CH(OH) \cdot CH(OH) \cdot CH = NH$$

bzw. die zugehörigen Cycloformen, wie

oder wie



Solche „Aminozucker", wie sie gewöhnlich kurz, wenn auch nicht korrekt, genannt werden, kommen in einer ganzen Reihe von Naturstoffen als Bestandteile von Polysacchariden, Glucosiden oder Estern vor. Man sieht die Aminozucker auch vielfach als Zwischenglieder zwischen den Aminosäuren und den stickstoff-

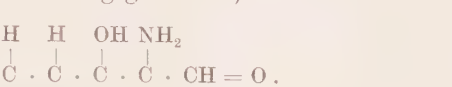
[1]) Bergmann, M.: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 443, S. 223. 1925.

freien einfachen Zuckern an. Wahrscheinlich ist aber diese Übergangsstellung nur eine formale, und der physiologische Übergang von Kohlehydraten in Eiweißstoffe oder deren Bausteine bedient sich ganz anderer Zwischenprodukte.

Über das natürliche Vorkommen von Aminopentosen ist sehr wenig bekannt geworden. OFFER[1]) will in der Pferdeleber ein Dipentosamin $(C_5H_7O_3NH_2)_2 \cdot H_2O$ aufgefunden haben. Aber eine Bestätigung dieser Beobachtung steht noch aus.

Dagegen sind eine ganze Reihe Aminohexosen in ihrem natürlichen Vorkommen und ihrer biologischen Bedeutung vollständig gesichert[2]).

d-Glucosamin (Chitosamin),



Es wurde von LEDDERHOSE[3]) bei der Hydrolyse des komplexen, stickstoffhaltigen Kohlehydrates Crustaceenschalen (Chitin) mit Salzsäure entdeckt und als salzsaures Salz abgeschieden. Später haben WINTERSTEIN[4]) und GILSON[5]) bei der Hydrolyse von „Pilzcellulose", die scheinbar dem Chitin sehr nahesteht oder mit ihm identisch ist, ebenfalls Glucosamin gewonnen. FR. MÜLLER[6]) u. a. haben Glucosamin durch Hydrolyse des Mucins der Submaxillardrüsen und anderer Mucine und Proteine erhalten.

Für die strukturelle Aufklärung des Glucosamins war zunächst die Feststellung wichtig, daß mit Phenylhydrazin Glucosazon entsteht, daß also die Aminogruppen am Kohlenstoff 1 oder 2 sitzen und im übrigen der strukturelle und räumliche Bau der Glucose oder Mannose vorliegen muß. Die Oxydation des Carbonyls zum Carboxyl bei der Überführung in Glucosaminsäure zeigte, daß eine Amino-Aldohexose vorliegt. Die oben wiedergegebene räumliche Formel ist den systematischen Untersuchungen LEVENES[7]) über Hexosamine zu verdanken. E. FISCHER und LEUCHS[8]) hatten schon vor längerer Zeit die Synthese des Glucosamins, von *d*-Arabinose ausgehend, durchgeführt.

Das aus entkalkten Hummerschalen leicht erhältliche *Glucosamin-Chlorhydrat* krystallisiert besonders gut. Es löst sich leicht in Wasser, schmeckt süß, zeigt in wässeriger Lösung Mutarotation mit dem Endwert $[\alpha]_D = +72{,}5°$. Mit wasserfreiem Diäthylamin oder mit Natriummethylat erhält man das ebenfalls krystallisierte *freie Glucosamin* vom unscharfen Schmpt. 105—110°. Es reagiert alkalisch und reduziert FEHLINGsche Lösung. In wässeriger und in methylalkoholischer Lösung erfolgen verhältnismäßig verwickelte Veränderungen. Mit Phenylisocyanat erhält man ein farbloses, krystallisiertes Hydantoinderivat $C_{15}H_{16}O_5N_2$ vom Schmpt. 210°, das sich zum Nachweis des Glucosamins eignet. Auch die Verbindung mit Phenylsenföl ist für diesen Zweck vorgeschlagen worden. Mit Salpetersäure entsteht aus Glucosamin die ebenfalls zur Identifizierung verwendete Isozuckersäure. Bei der Osazonprobe liefert Glucosamin Glucosazon. *d*-Glucosamin wird durch Hefe nicht vergärt. Beim bakteriellen

[1]) OFFER: Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 8, S. 339. 1906.
[2]) LEVENE, P. A.: Monographie.
[3]) LEDDERHOSE: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 9, S. 1200. 1876; Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 4, S. 139. 1880.
[4]) WINTERSTEIN: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 27, S. 3113. 1894; Bd. 28, S. 168. 1895.
[5]) GILSON: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 28, S. 821. 1895.
[6]) MÜLLER, FR.: Zeitschr. f. Biol. N. F. Bd. 24. 1901; Festschr. f. C. VOIT.
[7]) Vgl. insbesondere LEVENE: Biochem. Zeitschr. Bd. 124, S. 37, und die Monographie, Hexosamines and Mucoproteins, London 1925.
[8]) FISCHER, E. u. LEUCHS: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 36, S. 24. 1903.

Abbau von Glucosamin entstehen nach E. Abderhalden und K. Fodor[1]) Milchsäure und Propionsäure. Ob dabei intermediär eine Hexose auftritt, ist nach K. Meyer[2]) nicht erwiesen.

Die Einführung von Aminosäuren in die Aminogruppe des Glucosamins haben Ch. Weizmann und A. Hopwood[3]) erreicht, wobei aber gleichzeitig eine Anhydrisierung des Glucosamins eintrat. Die genannten Forscher vermuten, daß ihre Aminoacyl-Glucosaminanhydride den natürlichen Glykoproteinen verwandt seien.

Da der Glucosaminrest im Chitin acetyliert ist, scheint das natürliche Vorkommen von esterartigen Verbindungen auch des freien Glucosamins nicht verwunderlich. Jener Stoff, der im normalen und pathologischen Harn die Dimethylamino-Benzaldehydreaktion nach P. Ehrlich[4]) gibt, soll Formylglucosamin oder Acetylpentosamin sein. N-Acetylglucosamin ist durch Hydrolyse von Chitin erhalten worden[5]).

Chondrosamin $C_6H_{13}O_5N$ entsteht bei der Hydrolyse von Chondroitinschwefelsäure und wird präparativ aus dem Knorpel der Nasenscheidewand bereitet[6]). Das Chondrosamin ist auch synthetisch bereitet worden[7]). Es steht zur Galactose in einem nahen Verhältnis und liefert bei der Osazonprobe *d*-Galactosazon.

Eine Reihe weiterer Aminozucker, auch solche mit anderer Stellung der Aminogruppe, sind synthetisch bereitet worden.

Jene schon weiter oben erwähnten Aminozucker, bei welchen der Stickstoffrest in die Carbonyl- bzw. Lactolgruppe eingreift, haben bisher biologische Bedeutung nicht erlangt. Auf ihre eingehendere Schilderung kann daher hier verzichtet werden.

VI. Aldehyd- und Ketosäuren.

Glyoxylsäure hat nicht die Formel $CHO \cdot COOH$, sondern enthält 1 Mol. Wasser mehr: $CH(OH)_2 \cdot COOH$. Sie ist in grünen Pflanzenteilen sehr verbreitet. Am bekanntesten ist ihr Vorkommen in unreifen Früchten. Von verschiedenen Forschern ist ihr Vorkommen im Harn, speziell während der ersten und letzten Zeit der Schwangerschaft, behauptet worden[8]). Glyoxylsäure löst sich leicht in Wasser und ist aus konzentrierter Lösung mit Wasserdämpfen etwas flüchtig. Glyoxylsäure gibt als Aldehyd mit Alkalibisulfiten eine Verbindung, ebenso mit Hydroxylamin ein Oxim. Charakteristisch ist das schöne gelbe Phenylhydrazon $C_6H_5NH \cdot N = CH \cdot COOH$ vom Schmpt. 137. Beim Kochen mit Kalilauge reagieren zwei Moleküle Glyoxylsäure unter Dismutation zu Oxalsäure $COOH \cdot COOH$ und Glykolsäure $CH_2OH \cdot COOH$. Physiologisches Interesse hat die Tatsache, daß Glyoxylsäure mit Ammoncarbonat bei nachfolgender Spaltung neben Kohlensäure und Ameisensäure Glykokoll liefert[9]). Vielleicht führt in der Pflanze ein Weg vom Formaldehyd zur Glykolsäure und weiter zum Glykokoll.

[1]) Abderhalden, E. u. K. Fodor: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 87, S. 214. 1913.

[2]) Meyer, K.: Biochem. Zeitschr. Bd. 58, S. 415. 1914.

[3]) Weizmann, Ch. u. A. Hopwood: Chem. Zentralbl. 1913, II, S. 1207; Proc. of the roy. soc. of London, Ser. A, Bd. 88, S. 455.

[4]) Ehrlich, P.: Med. Wochenschr. 1901, Nr. 15. — Pröscher, F.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 31, S. 520. 1901.

[5]) Fränkel, S. u. A. Kelly: Monatshefte f. Chem. Bd. 23, S. 123. 1902.

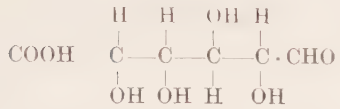
[6]) Levene, P. A.: Journ. of biol. chem. Bd. 26, S. 143. 1916; Bd. 39, S. 69. 1920.

[7]) Levene, P. A.: Biochem. Zeitschr. Bd. 124, S. 60. 1921.

[8]) Literatur: Hofbauer: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 52, S. 428. 1907. — Eppinger, H.: Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 6, S. 492. 1905. — Schloss, E.: Ebenda Bd. 8, S. 445. 1906. — Grauström, E.: Ebenda Bd. 11, S. 132. 1908.

[9]) Erlenmeyer jun. u. Kunlin: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 35, S. 2438. 1902.

d-Glucuronsäure



ist ein sehr wichtiges Stoffwechselprodukt, das in Form der sog. gepaarten Glucuronsäuren im Harn und im Blute auftritt. Durch hydrolytische Spaltung liefert diese freie Glucuronsäure und den Paarling (Phenole, Alkohole und dgl.). Besonders reichlich sind die Mengen der gepaarten Glucuronsäuren im Harn nach Eingabe gewisser Stoffe, die vom Organismus entweder direkt oder nach geeigneter Umwandlung an Glucuronsäure gekuppelt zur Ausscheidung kommen. Darauf beruht die gegenwärtig bequemste Darstellung. Man verabfolgt an Menschen oder an Kaninchen Menthol und spaltet die aus dem Harn leicht zu gewinnende Mentholglucuronsäure[1]). Dabei gewinnt man Glykuronsäure zunächst als sauren Sirup, der allmählich in die Krystalle des wasserärmeren Lactons $C_6H_8O_6$ übergeht. Sie schmelzen bei 175° und zeigen in wässeriger, etwa 10proz. Lösung $[\alpha]_D = +18$ bis 19°[2]). Glucuronsäure reduziert Fehlingsche Lösung. Mit Hydrazinen kann sie, infolge der gleichzeitigen Gegenwart einer Aldehyd- und Carboxylgruppe auf verschiedene Weise reagieren[3]). Neuberg empfiehlt zum Nachweis der Glucuronsäure die Verbindung mit p-Bromphenylhydrazin, sowie das Cinchoninsalz, Bergmann und Wolff ziehen die Umsetzung mit Phenylhydrazin und mit Benzylphenylhydrazin bei Zimmertemperatur vor.

Durch Fäulnis kann Glucuronsäure nach E. Salkowski und Neuberg[4]) in *l*-Xylose übergehen.

Beim Destillieren mit Salzsäure gibt Glucuronsäure wie die Pentosen Furfurol, aber daneben noch Kohlensäure. Dies kann zur Bestimmung und Unterscheidung von den Pentosen ausgenutzt werden[5]). Zum qualitativen Nachweis dient die schöne, blaue bis rotviolette Farbreaktion beim Kochen mit Naphthoresorcin und Salzsäure und nachfolgendem Ausschütteln mit Äther oder Benzol oder Chloroform[6]). Zu berücksichtigen ist dabei, daß auch die anderen Carbonylsäuren, z. B. die zuvor beschriebene Glyoxylsäure, ein verwandtes Verhalten zeigen! Andererseits kann die Gegenwart anderer Stoffe (Aceton, Formaldehyd, Zucker) die Reaktion öfters hindern. Glucuronsäurelösungen geben schließlich in Gegenwart von α-Naphthol beim Unterschichten mit Schwefelsäure eine smaragdgrüne, oder bei großer Verdünnung eine blaue Färbung. Dabei ist auf die Abwesenheit von Nitriten und Nitraten zu achten.

Unter den außerordentlich zahlreich bekannt gewordenen gepaarten Glucuronsäuren enthält die Mehrzahl alkoholische oder phenolische Paarlinge, die aller Wahrscheinlichkeit nach in die Aldehydgruppe nach Art der Glucosidbindung eingefügt sind. Sie sind fast ausnahmslos linksdrehend und reduzieren in der Mehrzahl Fehlingsche Lösung nicht. Bei der Hydrolyse mit nicht zu

[1]) Neuberg u. Lachmann: Biochem. Zeitschr. Bd. 24, S. 418. 1910. — Bang, J.: Ebenda Bd. 32, S. 445. 1911.

[2]) Vgl. dazu Schüller: Chem. Zentralbl. 1911, II, S. 1050.

[3]) Angaben darüber bei Thierfelder: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 11, S. 395. 1887. — Mayer, P.: Ebenda Bd. 29, S. 59. 1900. — Neuberg u. Neimann: Ebenda Bd. 44, S. 97. 1905. — Neuberg: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 32, S. 2395. 1899. — Bergmann u. Wolff: Ebenda Bd. 56, S. 1060. 1923.

[4]) Salkowski, E. u. Neuberg: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 36, S. 261. 1902.

[5]) Tollens, B. u. Lefèvre: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 40, S. 4513. 1907.

[6]) Tollens, B. u. F. Rorive: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 41, S. 1783. 1908. — Neuberg, C. u. Mitarbeiter: Biochem. Zeitschr. Bd. 13, S. 148. 1908; Bd. 36, S. 58. 1911. Haar, A. W. van der: Ebenda Bd. 88, S. 205. 1918. — Bergmann, M. u. W. W. Wolff: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 56, S. 1060. 1923.

starken Säuren oder bestimmten, in einzelnen Fällen wirksamen Fermenten, entsteht eine rechtsdrehende Lösung, wenn der gespaltene Paarling nicht selbst stark linksdrehend ist.

In viel geringerer Zahl sind Glucuronsäureverbindungen organischer Säuren bekannt. In diesen ist der Säurepaarling offenbar durch ein Hydroxyl der Glucuronsäure verestert. Hier ist vor allem die nach Verfütterung von Benzoesäure auftretende Benzoylglucuronsäure[1]) zu nennen. Noch länger bekannt ist die von M. Jaffe[2]) entdeckte Dimethylamino-Benzolylglucuronsäure.

Der Nachweis gepaarter Glucuronsäure gründet sich meist auf jenen der Glucuronsäure nach vorhergehender Hydrolyse.

Galakturonsäure, Aldehydschleimsäure. Sie steht im gleichen Verhältnis zur Galaktose, wie die Glucuronsäure zur Glucose. Ihre Synthese durch E. Fischer[3]) hat erheblich an Interesse gewonnen, seit F. Ehrlich[4]) gezeigt hat, daß ihre rechtsdrehende Form ein Bestandteil der pflanzlichen Pectine ist. Auch sonst dürften sie in Pflanzen des öftern vorkommen. Sie bildet ein krystallisiertes Cinchoninsalz.

Verschiedene andere Carbonylsäuren der Zuckergruppe sind bisher nur synthetisch gewonnen worden[5]).

Von der „Oxygluconsäure", welche G. Bertrand aus Traubenzucker mit Hilfe des Bacterium xylinum erhielt und die wahrscheinlich eine Ketogluconsäure ist, war schon im allgemeinen Teil die Rede. Die Akten über diese Säure scheinen aber noch nicht geschlossen.

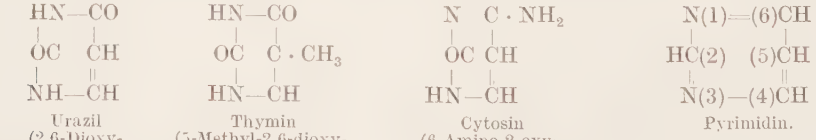
VII. Glucoside und Nucleoside.

Die eigentliche Heimat der fast unübersehbaren Reihen der heute bekannten Glucoside ist das Pflanzenreich. Von dort gelangen sie mit der Nahrung oder in Form von Arzneimitteln in den tierischen Kreislauf. Ihre Chemie ist schon im allgemeinen Teil besprochen.

Eine wichtigere Rolle für die Tierwelt und die menschliche Physiologie spielen eine Reihe von Zuckerderivaten, die zwar nicht unter die eigentlichen Glucoside gehören, ihnen aber nahe verwandt sind. Es sind dies Stoffe, welche Monosaccharide, verbunden mit cyclischen, stickstoffhaltigen Verbindungen der Purin- und der Pyrimidinreihe enthalten, und die zumeist als Spaltprodukte der Nucleinsäuren erhalten worden sind. Um diese Gewinnungsmethode und zugleich die Verwandtschaft mit den echten Glucosiden anzudeuten, nennt man derartige Stoffe nach einem Vorschlag von Levene „Nucleoside".

Als Zuckerkomponente der aus Naturprodukten isolierten Nucleoisde kommt hauptsächlich die Pentose d-Ribose in Betracht, außerdem aber auch Aldohexosen, deren Natur häufig nicht genauer ermittelt ist.

Als die stickstoffhaltige Komponente von Nucleosiden hat man hauptsächlich beobachtet die Pyrimidinderivate:



Urazil (2,6-Dioxypyrimidin). Thymin (5-Methyl-2,6-dioxypyrimidin). Cytosin (6-Amino-2-oxypyrimidin). Pyrimidin.

[1]) Magnus-Levy, A.: Biochem. Zeitschr. Bd. 6, S. 502. 1907.

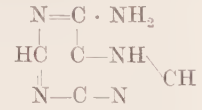
[2]) Jaffe, M.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 43, S. 374. 1904.

[3]) Fischer, E.: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 24, S. 2136. 1891. — Fischer, E. u. J. Hertz: Ebenda Bd. 25. S. 1247. 1892.

[4]) Literatur vgl. F. Ehrlich u. R. v. Sommerfeld: Biochem. Zeitschr. Bd. 168, S. 263. 1926.

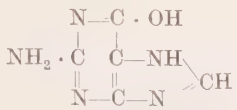
[5]) Kiliani, H.: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 22, S. 1385. 1889; Bd. 55, S. 2817. 1922; Bd. 56, S. 2016. 1923. — Bergmann, M.: Ebenda Bd. 54, S. 1362. 1921.

sowie die Purinderivate:

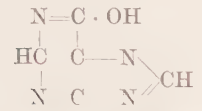


Adenin (6-Amino-purin).

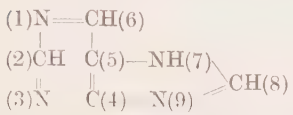
und



Guanin (2-Amino-6-oxy-purin).



Hypoxanthin (6-Oxy-purin).



Purin.

Die Monosaccharide der Nucleoside sind aller Wahrscheinlichkeit nach mit ihrer Lactolgruppe an ein Stickstoffatom des Pyrimidin- oder Purinderivates gebunden.

In den Nucleinsäuren ist der Zuckeranteil der Nucleoside zunächst mit Phosphorsäure zu den sog. Nucleotiden verestert. Z. B. wird die von J. Liebig[1]) im Fleischextrakt aufgefundene *Inosinsäure* als Hypoxanthinribosid-Phosphorsäure betrachtet. Die Guanylsäure[2]), welche J. Bang aus der Pankreasdrüse isolierte, ist eine Phosphorsäureverbindung des „Guanosin" (Guaninribosid). Das in Pflanzen aufgefundene Vernin hat sich als identisch mit Guanosin erwiesen.

P. A. Levene[3]) und Mitarbeiter haben nach Spaltung von Hefenucleinsäure eine Reihe von Nucleosiden isoliert:

Guanosin (Guanin-d-ribosid),
Adenosin (Adenin-d-ribosid),
Cytidin (Cytosin-d-ribosid),
Uridin (Urazil-d-ribosid).

Die aus der Thymusdrüse gewonnene Nucleinsäure hat bei der Spaltung eine Thyminhexosidphosphorsäure und ein Guaninhexosid gegeben[4]).

Die aus Weizenembryonen zu gewinnende Triticonucleinsäure gibt nach den Feststellungen von T. B. Osborne und J. F. Harris[5]) bei der Spaltung ebenfalls Nucleoside.

Weiteres über Nucleoside und über Nucleinsäuren findet sich im Teil „Eiweißkörper" dieses Handbuches, sowie in den großartig angelegten Arbeiten von Levene, von Osborne, sowie von Kossel, Bang, Steudel, Feulgen, Thannhauser u. a.

VIII. Komplexe Kohlehydrate.

Die in diese Gruppe gehörenden Stoffe lösen sich teils in Wasser gar nicht und verändern sich kaum damit, teils quellen sie darin stark auf, teils werden sie davon gelöst, aber dann nur als kolloidale Aggregate. Sie schmecken nicht mehr süß. Ihre Zugehörigkeit zu den Kohlehydraten äußert sich darin, daß sie durch hydrolytische Spaltung in Monosaccharide zerlegt werden können. Sie treten nicht, wie die Zucker und zuckerähnlichen Polysaccharide in größeren Krystallen auf, die mit dem bloßen Auge zu erkennen wären. Aber für eine

[1]) Liebig, J.: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 62, S. 317. 1847.

[2]) Bang, J.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 26, S. 133. 1898; Bd. 31, S. 411. 1900. Vgl. auch Feulgen: Ebenda Bd. 106, S. 249. 1919.

[3]) Levene, P. A. u. W. A. Jacobs: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 42, S. 2474 u. 2703. 1909; Bd. 43, S. 3150. 1910. — Levene u. F. B. la Forge: Ebenda Bd. 45, S. 608. 1912.

[4]) Levene, P. A. u. J. A. Mandel: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 41, S. 1905. 1908. — Levene u. Jacobs: Journ. of biol. chem. Bd. 12, S. 377. 1912; vgl. ferner Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 42, S. 2703. 1909; Bd. 43, S. 3150. 1910; Bd. 44, S. 1027. 1911.

[5]) Osborne, T. B. u. J. F. Harris: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 36, S. 85. 1902.

Anzahl ist doch mittels der modernen Röntgenverfahren einwandfrei krystallgittermäßige Anordnung ihrer kleineren Bausteine nachgewiesen.

In diese Gruppe gehören die *Stärke* und das *Glykogen*, die *Cellulose* und ihre Verwandten, sowie die *pflanzlichen Gummi-* und *Schleimarten*, schließlich im weiteren Sinne das Chitin.

Obwohl ein völliges Verstehen des fermentativen Abbaus dieser Stoffe ohne genaue Kenntnis ihrer Struktur nicht gut möglich ist, und obwohl über diese Struktur eine sehr große Anzahl von Untersuchungen vorliegt, sind doch noch keine befriedigenden Anschauungen gewonnen. Einigen Anhalt gibt die Tatsache, daß eine Anzahl der alkoholischen Hydroxyle der aufbauenden Zucker auch im hochmolekularen Kohlehydrat noch zur Esterbildung befähigt ist, daß dagegen das Reduktionsvermögen und die Verbindungsmöglichkeit mit Stickstoffbasen vollständig verschwunden ist. Es sind also scheinbar keine freien Carbonyle mehr vorhanden. Im übrigen ist die chemische Untersuchung in der Hauptsache auf das Studium der Hydrolyse angewiesen, sei es mittels Säuren, sei es mittels Mikroorganismen oder Fermenten. Führt man diese Verzuckerung vorsichtig durch, so lassen sich öfters Zwischenstufen des Abbaues fassen, z. B. bei Stärke das Disaccharid Maltose, bei Cellulose das Disaccharid Cellobiose bzw. ein Anhydrid dieses Disaccharids. Die Auswertung solcher Beobachtungen zu Rückschlüssen auf die Struktur des hochmolekularen Kohlenhydrates (es läge zunächst nahe, die Saccharidbindungen des Abbauproduktes auch im hochmolekularen Stoff vorauszusetzen) muß mit der größten Reserve geschehen, da die Aufhebung des hochmolekularen Zustandes nach den Feststellungen von Bergmann, Miekeley und Kann[1]) mit erheblichen Verschiebungen der Affinitätsverhältnisse verknüpft ist.

Den Schlüssel zum Verständnis des hochmolekularen Zustandes der natürlichen komplexen Kohlehydrate scheinen zwei in neuester Zeit aufgefundene künstliche komplexe Kohlenhydrate zu liefern. Bergmann und Knehe[2]) haben ein Zuckeranhydrid von der Zusammensetzung $(C_6H_{10}O_5)_2$ aufgefunden, das vorläufig und unter Vorbehalt[3]) den Namen Cellobioseanhydrid bekommen hat, weil es beim Acetylieren unter bestimmten Bedingungen in das Acetat der Cellobiose übergeht. Dieses Cellobioseanhydrid ist wie Cellulose in allen Lösungsmitteln unlöslich und hat auch sonst große Ähnlichkeit mit Cellulose. Es erscheint wie diese als typisch hochmolekular, weil es durch Lösungsmittel nicht in kleine molekulare Spaltstücke aufgeteilt und darum nicht gelöst werden kann. Aber trotzdem ist das Cellobioseanhydrid aus kleineren, periodisch wiederkehrenden Atomgruppen zusammengefügt, die man zur selbständigen Erscheinung bringen kann, wenn man das Cellobioseanhydrid vorsichtig acetyliert. Seine Acetylverbindungen werden nämlich durch Benzol, Eisessig oder Phenol ohne weiteres aufgelöst und dabei in Teile mit zwei Hexoseresten zerlegt. Wenn man aus den Acetylverbindungen die Acetyle wieder entfernt, so entsteht wieder das ursprüngliche, unlösliche Cellobioseanhydrid.

Ferner ist ein Hexoseanhydrid aufgefunden worden[4]), das sich in Wasser zu Aggregaten zu etwa 4 Gruppen $C_6H_{10}O_5$ auflöst, dessen Aggregationszustand aber sehr empfindlich auf Zusatz von Fremdstoffen reagiert und unter Umständen

[1]) Bergmann, Miekeley u. Kann: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 445, S. 17. 1925.

[2]) Bergmann u. Knehe: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 445, S. 1. 1925.

[3]) Dieser Vorbehalt ist notwendig, weil unter analogen Bedingungen Cellobiose auch aus einfachen Hexoseanhydriden entstehen kann. M. Bergmann und E. Knehe: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 448, S. 76. 1926. — Vgl. auch Pringsheim, Knoll u. Kasten: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 58, S. 2135. 1925.

[4]) Bergmann, M. u. E. Knehe: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 448, S. 76. 1926.

bis zu den Einzelheiten $C_6H_{10}O_5$ heruntergedrückt werden kann. Hier liegt das typische Modell einer kolloiden Kohlehydratlösung vor.

Schließlich ist in jüngster Zeit auf zwei verschiedenen Wegen nachgewiesen worden, daß das natürliche komplexe Kohlehydrat Inulin aus Di-fructose-anhydrid-Gruppen $C_{12}H_{20}O_{10}$ aufgebaut ist (vgl. u. Inulin weiter unten).

Derartige Versuche führen zu der Ansicht, daß die komplexen Kohlehydrate übermolekulare Aggregate oder sogar Krystalle sind, in welchen ziemlich einfach gebaute Gruppen aus ganz wenigen Zuckerresten dreidimensional-periodisch oder auch nur quasi-periodisch wiederkehren. Diese Aggregate oder Krystalle sollen sich von den Krystallgittern der gewöhnlichen „niedrigmolekularen" Stoffe durch die viel größere Festigkeit der Gitterkräfte unterscheiden, so daß die schwachen chemischen Kräfte der gewöhnlichen Lösungsmittel für ihre Sprengung nicht ausreichen und so daß auch eine Zerlegung in kleinere Moleküle durch Schmelzen oder Verdampfen nicht möglich ist, weil zuvor schon Zersetzung eintritt[1]).

Stärke. Die Stärke bildet sich beim Assimilationsprozeß im Chlorophyllkern der grünen Pflanzen und wandert dann in gelöster Form nach anderen Pflanzenteilen. Man findet sie besonders reichlich als Reservestoff abgelagert in Knollen, Wurzeln und Samen, aber auch in Stammorganen abgelagert in Form von doppelbrechenden Körnern oder geschichteten Gebilden. Deren Gestalt ist je nach der Pflanzenart verschieden. Sie haben nach der röntgenspektrographischen Feststellung Krystallstruktur. Der Gehalt verschiedener Getreidearten an Stärke liegt über 50% und erreicht bei Mais gegen 85%.

Stärke ist nicht einheitlich. Man unterscheidet gegenwärtig zwei Hauptbestandteile von wesentlich verschiedenen Gruppeneigenschaften, die man nach Maquenne Amylose und Amylopektin nennt. Amylose färbt sich mit Jod blau und löst sich bei der Verkleisterung der Stärke auf; das Amylopektin färbt sich mit Jod blauviolett bis rot, es verleiht dem Kleister seine eigenartige, dicke Beschaffenheit. Der Stärkekleister ist also eine Lösung von Amylose, die durch kleisterartiges Amylopektin verdickt wird. Beim längeren Stehen des Kleisters scheidet sich aber auch die Amylose wieder in Körnern ab. Das Amylopektin enthält immer etwas Phosphorsäure esterartig gebunden. Der Gehalt daran erreicht etwa 0,175% auf P_2O_5 berechnet. Nach M. Samec und H. Haerdtl[2]) enthalten z. B.:

Kartoffelstärke	26,5	Amylose	73,5	Amylopektin
Reisstärke	61,8	„	38,2	„
Maisstärke	55,3	„	44,7	„
Weizenstärke	40,4	„	59,6	„

Über die Ursache der in der Jodometrie verwendete Blaufärbung der Stärke mit Jod sind verschiedene Ansichten geäußert worden. Mylius[3]) zeigte schon 1887, daß freies Jod nur bei gleichzeitiger Gegenwart von Salzen der Jodwasserstoffsäure von Stärke aufgenommen wird. Er nahm darum chemische Bindung an. Eine große Zahl anderer Forscher[4]) erklären sich dagegen mit Küster für eine Adsorptionsverbindung, aber gegen eine chemische Verbindung. M. Berg-

[1]) Zusammenfassende Darstellung: M. Bergmann, Allgemeine Strukturchemie der komplexen Kohlehydrate und der Proteine. Vortrag auf der 89. Versammlung d. Ges. dtsch. Naturforsch. u. Ärzte, Düsseldorf 1926: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 59, Schlußheft. 1926.

[2]) Samec, M. u. H. Haerdtl: Kolloidchem. Beih. Bd. 12, S. 283. 1920.

[3]) Mylius: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 20, S. 688. 1887.

[4]) Küster, F. W.: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 283, S. 360. 1894; Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 28, S. 783. 1895. Ausführliche Literatur bei H. Freundlich: Capillarchemie, und P. Karrer: Polymere Kohlehydrate, und H. Pringsheim: Polysaccharide.

mann und Mitarbeiter[1]) haben in den letzten Jahren für eine ganze Anzahl von glucosidartigen Abkömmlingen einfacher Oxyketone krystallisierte Jodjodkaliumverbindungen beschrieben, die Jod und Jodmetall in ähnlichen Verhältnissen enthalten wie Stärke. Bergmann glaubt darum, daß in der Stärke Sauerstoffbrücken mit ausgesprochenen Affinitätsresten vorhanden sind, welche die Bindung von Jodjodkalium vermitteln, ganz ähnlich, wie bei den eben erwähnten cyclischen Acetalen. Demnach scheint es sich bei der Bildung von Jodstärke um chemische Bindung zu handeln, die wegen der Gitterfestigkeit der Stärkekrystalle nur an deren Oberfläche zur Betätigung kommt und darum nicht nach stöchiometrischen Verhältnissen, sondern nach den Gesetzen der Adsorption erfolgt. Auch gewisse Umwandlungsprodukte der Stärke und andere Kohlenhydrate reagieren mit Jod.

Durch Hydrolyse mit Säuren läßt sich die Stärke so gut wie quantitativ in Traubenzucker („Stärkezucker") überführen. Der diastatische Abbau führt dagegen, je nach den Bedingungen, mehr oder weniger vollständig zu einem Disaccharid, der Maltose. Als Zwischenprodukte der Verzuckerung treten die schlecht definierten „Dextrine" auf. Das technische Dextrin wird teils durch Rösten von Stärke bei 180—200°, teils bei nicht so hoher Temperatur in Gegenwart von Salz- oder Salpetersäure gewonnen.

Durch verdünnte Mineralsäuren in der Kälte, durch alkalische Lösungen von Wasserstoffsuperoxyd oder p-Toluolsulfochloraminnatrium (Chloramin T, Aktivin) oder durch Erhitzen mit Glycerin auf 190° kann Stärke löslich gemacht werden. Welche Veränderungen der Stärke dabei vor sich gehen, steht noch nicht fest.

Über den fermentativen Abbau der Stärke und der anderen nichtzuckerähnlichen Kohlenhydrate findet sich Näheres an anderer Stelle dieses Handbuches.

Inulin: Inulin und eine Reihe verwandter Begleitstoffe treten, ähnlich wie Stärke bei vielen Pflanzen, als Reservestoffe auf. Sie reichen sich ebenfalls besonders in den unterirdischen Organen an. Im Gegensatz zu Stärke, die vollkommen in Traubenzucker gespalten werden kann, liefert Inulin bei der Hydrolyse mit Säuren, die viel leichter verläuft als bei der Stärke, nur Fructose. Man gewinnt es am besten aus Dahliaknollen oder Cichorienwurzeln, die 10—12% davon enthalten. Inulin bildet ein farbloses Pulver von doppeltbrechenden, sphärisch ausgebildeten Krystallen. Es löst sich in warmem Wasser leicht, ohne zu verkleistern, und scheidet sich in der Kälte ganz allmählich wieder aus. In wässeriger Lösung zeigt es eine spezifische Drehung von etwa — 36°. Es reduziert Fehlingsche Lösung nicht. In Topinamburknollen findet sich ein Enzym, das Inulin spaltet, die sog. Inulase. Sehr viel energischer soll ein Fermentpräparat aus dem Mycel einiger Schimmelpilze wirken. Da eine Inulase im Verdauungskanal des Menschen nicht nachgewiesen ist, wurde vermutet, daß das Inulin bei der Verdauung durch die Salzsäure des Magens wenigstens teilweise gespalten wird und daß dann eine Darminvertase die Spaltung vervollständigt.

Inulin löst sich reichlich in flüssigem Ammoniak. Bei der kryoskopischen[2]) und bei der tensimetrischen[3]) Untersuchung solcher Lösungen wurden Werte erhalten, welche für eine Teilchengröße des gelösten Kohlenhydrats entsprechend

[1]) Bergmann, M.: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 57, S. 753. 1924. — Bergmann, M. u. St. Ludewig: Ebenda Bd. 57, S. 961. 1924. — Bergmann, M. u. M. Gierth: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 448, S. 48. 1926.

[2]) Schmid, L. u. B. Becker: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 58, S. 1968. 1925.

[3]) Reihlen, H. u. K. Th. Nestle: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 59, S. 1159. 1926.

$C_{12}H_{20}O_{10}$ sprachen. M. Bergmann und E. Knehe[1]) fanden, daß aus solchen Lösungen das Inulin unzersetzt wiedergewonnen werden kann. Sie fanden ferner, daß Acetylinulin, in Eisessig gelöst, Teilchen $C_{12}H_{11}O_{10}(COCH_3)_6$ mit nur zwei Fructoseresten liefert. Damit ist einwandfrei gezeigt, daß die kolloide Löslichkeit des Inulins keine Folge eines sehr umfangreichen „Strukturmoleküls", sondern Folge einer beständigen Aggregation von kleinen Gruppen $C_{12}H_{20}O_{10}$ ist. Inulin wird damit zur sicheren Stütze der neueren Anschauungen über den Bau der natürlichen komplexen Kohlehydrate (s. oben).

Glykogen: Es ist das Reservekohlehydrat der Tiere. Es findet sich in geringer Menge in Muskeln, in großer in allen wachstumsfähigen Geweben, in besonders reicher Menge in der Leber. Glykogenartige Stoffe finden sich aber auch bei manchen Pflanzen, vor allem Pilzen. Besonders bekannt ist ihr Vorkommen in der Hefe.

Glykogen ist in reinem Zustand ein farbloses, amorphes Pulver, das sich in Wasser kolloidal, aber ohne Kleisterbildung auflöst. Es zeigt in dieser Lösung eine spezifische Drehung von +196°, doch sind gelegentlich auch etwas andere Werte beobachtet worden. Mit Jodjodkalium färbt es sich violettbraun. Glykogen verträgt stundenlanges Kochen mit starker Kalilauge, ohne daß anscheinend Veränderung eintritt. Man benutzt dies zur Darstellung und Bestimmung. Von Säuren wird es fast vollständig in Traubenzucker übergeführt. Der fermentative Abbau führt zunächst zu Maltose.

Samec und Isajewic[2]) haben Glykogen durch Elektrodialyse in zwei Fraktionen zerlegt: ein Gel (20%) und ein Sol (80%). Beide Teile enthalten Phosphorsäure, das Sol hat den hohen Gehalt von 0,721% P_2O_5, das Gel enthält 0,135% P_2O_5. Glykogen speichert also nicht nur Kohlehydrate, sondern auch Phosphorsäure.

Cellulose: Cellulose heißt ein Kohlehydrat von der analytischen Zusammensetzung $(C_6H_{10}O_5)_x$, das die Hauptmasse der pflanzlichen Zellmembranen ausmacht und durch seine Widerstandsfähigkeit gegen Wasser und Wärme verdünnte Säuren leicht von anderen Kohlehydraten zu unterscheiden und davon zu trennen ist. Die Membran jugendlicher Pflanzenzellen besteht fast nur aus Cellulose, später wird sie von den sog. „Inkrusten" eingeschlossen. Baumwolle ist fast reine Cellulose.

Während die Cellulose im Mikroskop nur die durch ihre biologische Entstehung bedingte organisierte Struktur erkennen läßt, erweist sie sich bei der Röntgenstrahlanalyse doch noch als krystallinisch aufgebaut. Während sie in den üblichen Lösungsmitteln, sowie in Säuren und Alkalien ganz unlöslich ist, wird sie von Kupferhydroxydammoniak (Schweitzers Reagens) in erheblichem Ausmaß unter Komplexbildung gelöst. Durch Säuren wird aus dieser Lösung wieder eine cellulosähnliche, ebenfalls Röntgenstrahlinterferenzen gebende Substanz ausgefällt.

In völliger Abwesenheit von Stärke färbt sich Cellulose mit Jodjodkaliumlösung gelbbraun. Enthält das Reagens aber Zinkchlorid, so entsteht braunviolette oder ausgesprochene blaue Färbung.

Bei vollständiger Säurespaltung von Cellulose entsteht als direktes Spaltprodukt nur Traubenzucker. Bei geeigneter „Acetolyse" mit Essigsäureanhydrid in Gegenwart von Schwefelsäure entsteht das Oktacetat des Disaccharids Cellobiose. Die Cellobiose spielt vielleicht in der Chemie der Cellulose eine analoge

[1]) Bergmann, M. u. E. Knehe: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 449, S. 302. 1926. — Vgl. M. Bergmann: Allgemeine Strukturchemie der komplexen Kohlehydrate und der Proteine, zitiert S. 153, Anm. 1.

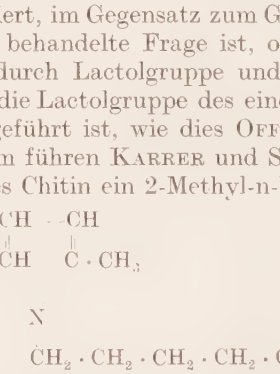
[2]) Samec u. Isajewic: Cpt. rend. des séances de l'acad. des sciences Bd. 176, S. 1419. 1923.

Rolle, wie die Maltose für die Chemie der Stärke und des Glykogens. Auch bei manchen bakteriellen Prozessen entsteht unter der Wirkung eines Cellulose genannten Fermentes oder Fermentkomplexes Cellobiose aus Cellulose.

Eine Reihe von Stoffen, die bei nicht zu übertriebener Einwirkung von Säuren, Alkalien oder Oxydationsmitteln auf Cellulose entstehen sollen und die man als Hydrocellulosen, Hydratcellulosen, Oxycellulosen, Acidcellulosen usw. zusammenfaßt, sind in ihrer Natur und Individualität recht zweifelhaft. In diese Gruppe von Einwirkungsprodukten gehört das Pergamentpapier, das durch Behandlung von ungeleimtem Papier mit kalter konzentrierter Schwefelsäure entsteht, wenn man den Prozeß rechtzeitig durch Wasserzusatz unterbricht. Pergamentpapier zeigt, im Gegensatz zu unveränderter Cellulose, schon deutliches Reduktionsvermögen.

Große technische Bedeutung haben verschiedene Ester und Äther der Cellulose: Die Salpetersäureester (sog. Nitrocellulosen; Kollodiumwolle, Schießwolle) in der Sprengtechnik und Filmindustrie; Essigsäureester in der Film- und Kunstseidenindustrie; Xanthogensäureester (Dithiokohlensäureester) ebenfalls in der Kunstseidenindustrie.

Chitin: Dieses stickstoffhaltige, komplexe Kohlehydrat bildet den widerstandsfähigen organischen Teil der Crustaceenpanzer, der Zellmembran vieler Pilze und mancher Bakterien. Bei der Hydrolyse liefert es neben Essigsäure die Aminohexose Glucosamin, von der schon weiter oben die Rede war. Über den Aufbau des Chitins, d. h. über die Verbindungsform der Glucosaminreste untereinander und über die Zahl der Glucosaminreste im Chitin-„Molekül" herrscht noch keine Klarheit, doch muß die Verknüpfung von der Art sein, daß dabei die reduzierenden Teile des Glucosamins wenigstens teilweise verbraucht sind. Denn Chitin reduziert, im Gegensatz zum Glucosamin, Fehlingsche Lösung nicht. Eine wiederholt behandelte Frage ist, ob je zwei Glucosaminreste nach Art der Disaccharide durch Lactolgruppe und Hydroxyl, vgl. z. B. Irvine[1]), vereinigt sind, oder ob die Lactolgruppe des einen Restes in die Stickstoffgruppe des zweiten Restes eingeführt ist, wie dies Offer[2]) vorgeschlagen hat. Für die letztere Verbindungsform führen Karrer und Smirnoff[3]) ins Feld, daß bei der Zinkstaubdestillation des Chitin ein 2-Methyl-n-hexylpyrrol von der Formel



entsteht. Doch ist zu bedenken, daß dieses Pyrrol seine Entstehung einer ziemlich brutalen Reaktion verdankt.

Chitin bildet eine nach entsprechender Reinigung farblose, durchsichtige Masse, welche noch die Struktur des benutzten organisierten Ausgangsmaterials erkennen läßt. Mit Jodjodkaliumlösung färbt es sich rotbraun, oder nach weiterem Zusatz von Schwefelsäure oder von Chlorzink violettblau bis blau. Es ist in allen organischen Lösungsmitteln unlöslich, ebenso in Alkalien und verdünnten Säuren. Starke Säuren hydrolysieren in der Hitze zu Glucosamin. Beim Schmelzen mit Alkali entsteht unter Abspaltung von Acetylresten das „Chitosan" das wie Chitin Fehlingsche Lösung nicht reduziert, aber zum Unterschied von diesem in Säuren löslich ist. Von Chitosan sind krystallisierte Salze bekannt.

[1]) Irvine: Journ. of the chem. soc. (London) Bd. 95, S. 564. 1909.
[2]) Offer: Biochem. Zeitschr. Bd. 7, S. 117. 1907.
[3]) Karrer u. Smirnoff: Helvetica chim. acta Bd. 5, S. 832. 1922.

Lycoperdin[1]): α- und β-Lycoperdin heißen Substanzen, die bei der Hydrolyse gewisser Pilze (z. B. Lycoperdon) gewonnen wurden und aus je 2 Molekülen Glucosamin auf 1 Molekül Ameisensäure aufgebaut sind. Wegen ihres bisherigen, nur vereinzelt im Pflanzenreich beobachteten Vorkommens kann hier auf eine genauere Beschreibung verzichtet werden.

Auf die Hyaloidine, die wegen ihrer vermuteten Beziehungen[2]) zu den Mucoiden und Mucinen und im besonderen zum Chondroitin Interesse verdienten, kann nur hingewiesen werden, weil diese Stoffe im Abschnitt „Chemie der Eiweißkörper" von R. Feulgen eingehender bearbeitet werden.

D. Nachweis und Bestimmung der Kohlehydrate.

Die Methoden zum Nachweis und zur Bestimmung der Kohlehydrate sind zu zahlreich, als daß sie hier ausführlich geschildert oder auch nur vollständig aufgezählt werden könnten. Immerhin sollen die wichtigsten Methoden erwähnt werden.

Die allgemeinen Methoden zum qualitativen Nachweis sind Reduktions-, Phenylhydrazin- und Farbenreaktionen.

Über die Phenylhydrazinmethoden ist bei der allgemeinen Chemie der Zucker das Nötige gesagt.

Die *Reduktionsverfahren* können entweder direkt oder — wenn auf abspaltbaren Zucker geprüft werden soll — nach vorhergehender Hydrolyse zur Anwendung gelangen. Das Reagens besteht in einer alkalischen Metallsalzlösung. Verbindungen des zweiwertigen Kupfers werden im alkalischen Medium zu rotem Kupferoxydul reduziert (Fehlingsche Lösung, Trommersche Probe), alkalische Wismutlösungen geben einen schwarzen Niederschlag (Nylander-Almensche Lösung). Alkalische Silberlösungen geben einen grauen oder schwarzen Niederschlag oder einen Spiegel von Silber, doch ist die Probe nicht für Zucker spezifisch.

Farbenreaktionen der Zucker:

a) Probe mit α-Naphthol oder mit Thymol und Schwefelsäure nach H. Molisch.

b) Probe mit Naphthoresorcin und Salzsäure nach B. Tollens und F. Rorive[3]). Auch brauchbar für Glucuronsäure, Galakturonsäure, Glyoxylsäure.

c) Reaktion auf Pentosen mit Orcinsalzsäure nach Allen und Tollens[4]).

d) Fluorescenzprobe mit Phosphortribromid und Natriummalonester. Besondere Reaktionen: *Nachweis von Ketohexosen* mit Thiobartitursäure nach Plaisance[5]).

Unterscheidung von Aldosen und Ketosen mit Bromwasser nach Bertrand[6]).

Nachweis und Unterscheidung von Disacchariden durch enzymatische Spaltung der Osazone nach Neuberg und Saneyoshi[7]).

Galaktose und Galakturonsäure werden durch Überführung in die schwerlösliche Schleimsäure, Glucose und Glucuronsäure durch Oxydation zu Zuckersäure und Abscheidung als zuckersaures Kali nachgewiesen.

Nachweis von Fructosen und anderen Ketosen nach der Resorcinprobe von Seliwanoff[8]).

Nachweis von Rohrzucker in Pflanzenteilen mit Invertin nach E. Bourquelot[9]).

[1]) Kotake, Y. u. Y. Sera: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 88, S. 58. 1913; Bd. 89, S. 482. 1914.

[2]) Schmiedeberg, O.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 87, S. 31. 1920.

[3]) Tollens, B. u. F. Rorive: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 41, S. 1783. 1908.

[4]) Allen u. Tollens: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 260, S. 305. 1890.

[5]) Plaisance: Journ. of biol. chem. Bd. 29, S. 207. 1917.

[6]) Bertrand: Cpt. rend. des séances de l'acad. des sciences Bd. 149, S. 225.

[7]) Neuberg u. Saneyoshi: Biochem. Zeitschr. Bd. 36, S. 44. 1911.

[8]) Seliwanoff: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 20, S. 181. 1887.

[9]) Bourquelot, E.: Arch. d. Pharmazie Bd. 245, S. 164. 1907.

Biochemischer Nachweis von Glucosiden in Pflanzen mit Emulsin nach Bourquelot[1]).

Einige Reaktionen von Stärke, Cellulose usw. sind schon oben besprochen.

Quantitative Bestimmung der Zuckerarten: Die Mehrzahl der nachfolgend aufgezählten Verfahren sind Bestimmungen reduzierender Zucker. Sie können auf gebundene, nichtreduzierende Zucker angewandt werden, wenn man vorher quantitativ hydrolysiert. Ferner kann man die reduzierenden Zucker vor und nach der Hydrolyse bestimmen und dadurch reduzierende und nichtreduzierende Zucker unterscheiden.

a) Titrimetrische Verfahren mit alkalischen Kupferlösungen nach Soxhlet, Bertrand, Pavy, Bang.

b) Gravimetrische Verfahren mit alkalischen Kupferlösungen nach Allihn (modif. v. Pflüger) und nach Kjeldahl.

c) Bestimmung der Pentosane, Pentosen und der Glucuronsäuren durch Überführung in Furfurol.

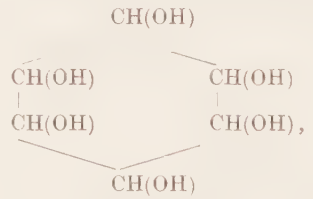
d) Jodometrische Bestimmung der Aldosen nach Willstätter und Schudel.

e) Gärungsverfahren für gärfähige Zucker.

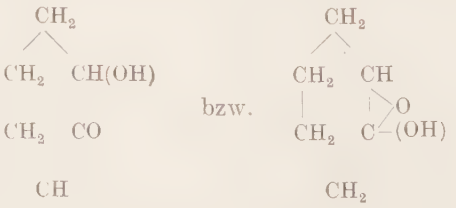
f) Polarimetrische Verfahren. Für Stärke, Glykogen und Cellulose bestehen spezielle Bestimmungsverfahren von begrenzter Genauigkeit, auf die hier nicht eingegangen werden kann.

E. Anhang: Cyclohexanole, Cyclohexite.

Im Anschluß an die Chemie der Zucker sind einige Stoffe zu erwähnen, welche mit den echten Hexosen die Sechszahl der Kohlenstoffatome teilen, und welche in ihrer elementaren Zusammensetzung $C_6H_{12}O_6$, $C_6H_{12}O_5$ usw. den Hexosen, Methylpentosen usw. gleichen, von jenen aber durch die homocyclische Anordnung der Kohlenstoffatome und durch das Fehlen der typischen Zuckerreaktionen unterschieden sind. Es sind mehrwertige Alkohole der Cyclohexanongruppe. Ihr bekanntester Vertreter, der Inosit, $C_6H_{12}O_6$



scheint sechs alkoholische Hydroxyle zu enthalten, die gleichmäßig auf die 6 Kohlenstoffatome verteilt sind. Man nennt diese Stoffe am besten Cyclohexite oder Cyclohexanonole. Häufig findet man auch den unglücklich gewählten Gruppennamen Cyclosen, welcher die vermeintliche Verwandtschaft dieser mehrwertigen Alkohole zu den echten Hexosen ausdrücken soll. Dieser Name ist um so weniger geeignet, als er für carbocyclische Verbindungen vom Typus des Cyclohexanol-on



[1]) Bourquelot, E.: Arch. d. Pharmazie Bd. 245, S. 172. 1907.

reserviert bleiben muß, welche nach den Feststellungen von M. Bergmann und M. Gierth[1]) alle Eigenschaften echter Zucker aufweisen.

Inaktiver Inosit wurde schon 1850 von Scherer[2]) im Fleischsaft entdeckt. Er scheint wahrscheinlich in allen Zellen des tierischen Organismus vorhanden, ebenso fast immer im Harn. Auch in der Pflanzenwelt ist er sehr verbreitet und kommt dort teils frei (grüne Bohnen, Nußblätter usw.), teils als Mono- und als Dimethyläther, teils aber in Form verschiedener Phosphorsäureester vor. Das sog. Phytin ist der Penta- oder Hexaphosphorsäureester des Inosits. Inosit ist von H. Wieland und R. S. Wishart[3]) synthetisch bereitet worden.

Auch d- und l-Inosit bzw. Methyläther davon sind häufig als Naturprodukte aufgefunden worden. Ebenso kommen Isomere der Inosite und sauerstoffärmere Cyclohexite und ihre Derivate in großer Zahl in der Natur vor. Es hat darum nicht an Bemühungen gefehlt, durchsichtige physiologische Beziehungen der Cyclohexite zu den gewöhnlichen Zuckern herzustellen; dennoch ist bis heute kein Experiment beschrieben worden, das einwandfrei beweisen konnte, daß der Aufbau oder Abbau der Inosite und anderer Cyclohexite über die gewöhnlichen Zucker führt.

[1]) Bergmann, M. u. M. Gierth: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 448, S. 48. 1926.
[2]) Scherer: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 73, S. 322. 1850.
[3]) Wieland, H. u. R. S. Wishart: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 47, S. 2082. 1914.

Chemie der Fette.

(Fette und Wachse, Phosphatide, Sterine und Sterinverbindungen, auch Gallensäuren.)

Von

Ernst Schmitz

Breslau.

Zusammenfassende Darstellungen.

Bang, Ivar: Chemie und Biochemie der Lipoide. Wiesbaden: Bergmann 1912. — Leathes, J. B.: The fats. London: Longmans Green and Co. 1911, 1913. (Vergriffen.) — Mac Lean u. Hugh: Lecithin and allied substances. London: Longmans Green and Co. 1917/18.

Die Neutralfette, Wachse, Phosphatide und Sterine werden in neuerer Zeit meist unter dem von Overton[1]) eingeführten Namen „Lipoide" zusammengefaßt. Das ist insofern berechtigt, als die meisten Glieder der Reihe weitgehende Ähnlichkeit in ihrem chemischen Aufbau zeigen, indem Fettsäuren einen quantitativ sehr bedeutsamen und die Eigenschaften in maßgebender Weise beeinflussenden Anteil ihrer Bausteine ausmachen. Es ist aber schwer, eine kurze Definition zu geben, der sich alle Glieder des Lipoidkomplexes fügen. Wir kennen keine allen Lipoiden gemeinsame, aber nur ihnen vorbehaltene Eigenschaft, die eine scharfe Abgrenzung ermöglichte.

Ursprünglich hat man mit Vorliebe die Löslichkeitseigenschaften zur Abgrenzung des Lipoidbegriffs herangezogen. So hat Overton unter ihm diejenigen Zellbestandteile zusammengefaßt, in denen sich fettlösliche Stoffe, wie z. B. Narkotica, lösen. Ivar Bang[2]) bevorzugt demgegenüber die umgekehrte Fassung und nennt diejenigen Stoffe Lipoide, die sich gleich dem Fett in Alkohol, Äther, Chloroform und anderen organischen Solventien lösen. Diese Fassung stellt insofern eine Erweiterung dar, als gewisse Stoffe von ausgeprägten serologischen Eigenschaften miteinbezogen werden, bei denen eine chemische Charakterisierung bis jetzt noch aussteht.

Vom chemisch-physiologischen Standpunkt aus wird man sich besser nach einer Definition umsehen, die den mannigfachen Beziehungen der verschiedenen Lipoidkörper zum Fettumsatz Rechnung trägt. Am umfassendsten ist hier die Fassung von Bloor[3]), der unter den Lipoiden die Neutralfette und Cholesterinester und alle diejenigen ihrer Spaltstücke versteht, die in den ersten Stadien des Fettumsatzes (vor Einsetzen der Oxydationen) erscheinen und die physi-

[1]) Overton: Studien über Narkose. Jena 1901.
[2]) Bang, Ivar: a. a. O. S. 7.
[3]) Bloor, W. R.: Journ. of physiol. chem. Bd. 25, S. 577. 1916.

kalischen Eigenschaften der Fette besitzen. Eine direkte chemische Begriffsbestimmung ist allerdings auch in dieser Definition nicht enthalten, sie erfaßt aber die wichtigste biochemische Beziehung der einzelnen Glieder des Lipoidkomplexes und schließt das Eiweiß und die anderen Körperbestandteile aus.

Allgemeine Eigenschaften der Lipoide.

Der Name Lipoide bringt die äußere Ähnlichkeit zum Ausdruck, die diese Stoffe mit den Fetten zeigen. Sie bilden fett- oder wachsähnliche Massen von zum Teil krystallinischer Struktur, die sich fettartig anfühlen. Beim Erwärmen schmelzen sie und gehen dabei teilweise in den krystallinisch-flüssigen Zustand über, wie ihn manche Ester des Cholesterins schon bei gewöhnlicher Temperatur zeigen. Beim Abkühlen werden sie meist wieder fest und in manchen Fällen besitzen auch die Erstarrungspunkte die Eigenschaften einer Konstante.

In Wasser bilden die Lipoide keine echten Lösungen, wohl aber können sie in dauerhafte Emulsionen übergeführt werden, die bei ausreichender Feinheit der Dispersion das Verhalten kolloidaler Lösungen zeigen. In organischen Lösungsmitteln sind die Lipoide löslich, jedoch bestehen charakteristische Unterschiede, die eines der wertvollsten Hilfsmittel bei der Trennung der einzelnen Fraktionen darbieten. Allerdings beeinflussen die Lipoide die lösenden Eigenschaften einer Flüssigkeit, in die sie eingegangen sind, in häufig sehr hohem Grade, so daß sie Stoffe mit in ihre Lösungen mitnehmen können, die an und für sich in dem betreffenden Lösungsmittel ganz unlöslich sind, wie Proteine, Kohlenhydrate, Phosphorsäure, Carnithin usw. In einigen Fällen liegt diesem Verhalten wohl das Vorhandensein oder die Bildung von Adsorptionsverbindungen zugrunde — die früher vielfach angenommene Bildung von chemischen Verbindungen ist wenig wahrscheinlich geworden — wie sie solche auch unter sich eingehen können.

Die Lipoide sind *primäre* Zellbestandteile, die sich in jeder Zelle finden und die für das Leben der Zelle unentbehrlich sind. Bei genauer Untersuchung des aus verschiedenen Zellarten erhaltenen Lipoidgemisches werden in der Regel die gleichen chemischen Substanzen, aber in sehr verschiedenem Mischungsverhältnis, erhalten. Wenn eine Artspezifität der Lipoide vorhanden ist, wie sie sich z. B. bei den Neutralfetten in der Verschiedenheit der physikalischen Eigenschaften und dem prozentischen Gehalt an den einzelnen Bausteinen zu erkennen gibt, so dürfte sie ihre Grundlage ebenfalls in der Art der Zusammensetzung des Gemisches aus den einzelnen an und für sich gleichen Komponenten besitzen.

Einteilung der Lipoide.

Die Lipoide bauen sich auf aus höheren primären Alkoholen, Glycerin und Cholesterin, Fettsäuren und Phosphorsäure und den Basen Aminoäthylalkohol (Colamin), Cholin und Sphingosin. Nach ihrem Aufbau aus diesen Bausteinen ordnen sich die Lipoide in folgende Gruppen ein:

1. Die Neutralfette, Triglyceride gesättigter und ungesättigter aliphatischer Säuren oder Gemische von solchen.
2. Die Phosphatide, N- und P-haltige Lipoide.
3. Die Wachse, Ester höherer Fettsäuren mit Alkoholen meist derselben Kohlenstoffzahl.
4. Die Sterine, N- und P-freie alicyclische Alkohole und ihre Ester.

Zu den Lipoiden müssen auch die Cerebroside gerechnet werden, die in ihrem Aufbau den Phosphatiden sich anschließen, aber statt der Phosphorsäure Galaktose enthalten. Sie werden in einem späteren Abschnitt (E II) abgehandelt.

1. Die Neutralfette.

Die Neutralfette sind aus dem dreisäurigen Alkohol Glycerin und den Fettsäuren, gesättigten und ein- oder mehrfach ungesättigten Carbonsäuren der aliphatischen Reihe aufgebaut, und zwar enthalten die in der Natur vorkommenden Fette so gut wie ausschließlich Derivate der Säuren mit gerader Kohlenstoffatomzahl. Beim Überhitzen mit Wasser, bei der Behandlung mit heißen Alkalien und bei der Einwirkung fettspaltender Fermente der Tier- und Pflanzenwelt werden sie in ihre Bausteine gespalten, die dann mit Hilfe sehr gut durchgearbeiteter Verfahren voneinander getrennt und charakterisiert werden können.

Das *Glycerin* ($C_3H_8O_3 = CH_2OHCHOHCH_2OH$) ist in reinem Zustande eine wasserhelle, viscöse Flüssigkeit von der Dichte 1,265 bei 15°. Unterhalb 0° erstarrt es zu großen Krystallen, die bei + 17° schmelzen. Es siedet unter gewöhnlichem Luftdruck unter geringer Zersetzung bei 290°, im Vakuum von 12 mm bei 170°. Es schmeckt rein süß, ist in Wasser und Alkohol in jedem Verhältnis löslich, in Äther praktisch nicht löslich. Es löst die Alkalien und viele Metalloxyde, mit denen es alkoholatähnliche Verbindungen bildet.

Glycerin findet sich in freiem Zustande in kleiner Menge im Blut und entsteht als Nebenprodukt bei der geistigen Gärung der Kohlenhydrate, reichlich, wenn man die Gärung in alkalischem Milieu vor sich gehen läßt, in hoher Ausbeute, wenn man als Alkali Natriumsulfit verwendet, das den gleichzeitig entstehenden Acetaldehyd festlegt.

Bei der langsamen Verbrennung und unter der Einwirkung einiger wasserabspaltender Mittel, wie Kaliumbisulfat, Borsäure und anderer, geht es in Acrolein $CH_2CH : CHO$ über, an dessen durchdringendem und die Schleimhäute heftig reizendem Geruch es erkannt werden kann.

Die *Fettsäuren* gehören zum größten Teil der Reihe der Paraffincarbonsäuren $C_nH_{2n}O_2$ an, daneben kommen die einfach ungesättigten Säuren der Ölsäurereihe und die mehrfach ungesättigten der Linol- und Linolensäurereihe vor.

Die gesättigten Säuren sind in den niederen Gliedern viscöse Flüssigkeiten von stark saurem Charakter, der beim Aufsteigen in der Reihe langsam abnimmt. Sie sind zunächst mit Wasserdämpfen flüchtig und im Vakuum, zum Teil auch unter gewöhnlichem Druck, unzersetzt destillierbar. Mit der Flüchtigkeit hängt der starke und besonders in großer Verdünnung äußerst unangenehme Geruch zusammen, der den niederen Fettsäuren anhaftet. Etwa von der Caprinsäure mit 10 C-Atomen an wird die allmähliche Wandlung der Eigenschaften unmittelbar bemerkbar. Von hier an sind die Säuren bei gewöhnlicher Temperatur fest, nicht merklich flüchtig und nur noch von schwachem Geruch. Am weitesten verbreitet sind die Säuren mit 16 und 18 C-Atomen. Die übrigen kommen zum Teil in bestimmten Fetten in großer Menge, zum Teil weitverbreitet in kleinen Mengen vor.

Die ungesättigten Säuren sind bei gewöhnlicher Temperatur flüssig. Auch hier haben die niederen Glieder einen charakteristischen Geruch, sie treten aber an Bedeutung hinter den Säuren mit 18 C-Atomen völlig in den Hintergrund.

Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Formeln und die wichtigsten Eigenschaften der in den Fetten und Ölen vorwiegend vertretenen Fettsäuren.

Die Fettsäuren bilden Metallsalze, unter denen die der Alkalien und Erdalkalien, die sog. Seifen, besondere allgemeine und physiologische Bedeutung haben. Die Bleisalze der einfach ungesättigten, die Barytsalze der hochungesättigten Säuren sind in neutralen organischen Lösungsmitteln löslich, ein Verhalten, das zur Trennung von Fettsäuregemischen benutzt werden kann[1]).

[1]) Sperry, W. u. W. R. Bloor: Fat excretion. Journ. of biol. chem. Bd. 60, S. 261. 1924. — Bloor, W. R.: The fatty acids of blood plasma. Ebenda Bd. 56, S. 711. 1923.

Tabelle I. Die wichtigsten Fettsäuren und ihre Eigenschaften.

Name	Formel	Schmelzpunkt	Siedepunkt	Brechungsindex
Buttersäure	$C_4H_8O_2$	7,9°	162,5°	1,399/20°
Capronsäure	$C_6H_{12}O_2$	5,2°	205,7° korr.	1,41635/20°
Caprylsäure	$C_8H_{16}O_2$	15,1°	237,9°	1,3285/20°
Caprinsäure	$C_{10}H_{20}O_2$	31,35°	200° bei 100 mm	1,4285/40°
Lauribsäure	$C_{12}H_{24}O_2$	43,5°	225° „ 100 „	1,4266/60°
Myristinsäure	$C_{14}H_{28}O_2$	53,8°	250,5° „ 100 „	—
Palmitinsäure	$C_{16}H_{32}O_2$	62,6°	291,5° „ 100 „	1,4269/80°
Stearinsäure	$C_{18}H_{36}O_2$	69,32°		1,4314/79,6°
Arachinsäure	$C_{20}H_{40}O_2$	77°	328° unkorr.	
Lignocerinsäure	$C_{24}H_{48}O_2$	78—79°		

Die übrigen höheren Glieder der Reihe siehe Tab. 2.

Ungesättigte Säuren.

Ölsäure	$C_{18}H_{34}O_2$	14°	285,5—286° bei 100 mm	1,4621/11,8°
Erucasäure	$C_{22}H_{42}O_2$	33—34°	281°—30 mm	
Linolsäure	$C_{18}H_{32}O_2$	fl.	229—230° bei 16 mm	—
Linolensäure	$C_{18}H_{30}O_2$	fl.		
Arachidonsäure	$C_{20}H_{32}O_2$	—	—	—

Sie geben die typischen Derivate der Carboxylgruppe: mit Chloriden des Phosphors Säurechloride der allgemeinen Formel RCOCl, durch Wasserabspaltung aus den Ammoniaksalzen zunächst Amide $RCONH_2$ und weiter Nitrile RCN. Mit Alkoholen bilden sie in Gegenwart von Salz- oder Schwefelsäure Ester der Formel $RCOOR_1$. Unter diesen sind die wichtigsten die des Glycerins, die durch Erhitzen der Komponenten auf hohe Temperaturen erhalten werden können. Unter diesen Umständen entstehen Verbindungen, die an allen Hydroxylen des Glycerins den gleichen Säurerest tragen. Es sind jedoch auch gemischte Glyceride in großer Zahl dargestellt worden, indem man entweder auf Distearine das Anhydrid oder auf ihre Chlorderivate das Alkalisalz einer anderen Säure einwirken ließ[1]).

Auch in Amidogruppen lassen sich die Reste der Fettsäuren durch Vermittlung ihrer Säurechloride einführen.

Die Kohlenwasserstoffreste der gesättigten Fettsäuren sind als Paraffine wenig reaktionsfähig. Es gelingt aber, durch Einwirkung von Halogenen im Sonnenlicht und in Gegenwart von rotem Phosphor auf die Säuren oder ihre Chloride ein Halogenatom in die α-Stellung einzuführen. Durch Wasserstoffsuperoxyd[2]) und Kaliumpersulfat[3]) werden die Fettsäuren an dem β-Kohlenstoffatom angegriffen und in die β-Oxysäuren übergeführt, aus denen dann weiter die entsprechenden Ketonsäuren erhalten werden können.

Bei den ungesättigten Säuren kommen durch die in der Kette enthaltenen Äthylenbindungen neue Umsetzungsmöglichkeiten hinzu. An die Doppelbindungen lassen sich Halogene addieren. In Gegenwart von feinverteilten Schwermetallen addiert sich Wasserstoff unter Bildung der entsprechenden gesättigten Säuren. Bei vorsichtiger Oxydation mit Kaliumpermanganat lagern sich an die Doppelbindung 2 Oxygruppen an, so daß aus Ölsäure eine Dioxy-

[1]) Grün: Zur Synthese der Fette. I. Symmetrische Glyceride. Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 40, S. 1781. 1907.

[2]) Dakin: Zur Kenntnis des Abbaues der Carbonsäuren. Journ. of biol. chem. Bd. 4, S. 77. 1908.

[3]) Neubauer, O.: Über den Abbau der Aminosäuren. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 95, S. 211. 1909.

stearinsäure, aus Linolsäure Tetraoxystearinsäure oder Sativinsäure, aus Linolensäure Hexaoxystearinsäure oder Linusinsäure entsteht[1]). Beim Einleiten von Ozon in die Eisessiglösung ungesättigter Säuren lagert sich 1 Mol. Ozon an die Doppelbindung an, in neutralen Lösungsmitteln kann ein weiteres Sauerstoffatom unter Bildung eines Peroxyds fixiert werden[2]). Bei der Umsetzung der Ozonderivate mit Wasser wird die Kette der Säuren an der Stelle der doppelten Bindung gesprengt und es entstehen sauerstoffhaltige Derivate der beiden Spaltstücke, so aus Ölsäure Nonylaldehyd, Pelargonsäure, Azelainsäure und ihr Halbaldehyd. Aus der Kohlenstoffzahl dieser Spaltstücke läßt sich die Stelle der Doppelbindung schließen.

Eigenschaften der Neutralfette. Die Neutralfette enthalten in der Hauptsache Triglyceride, in denen alle Hydroxylgruppen des Glycerins ein und dieselbe Fettsäure tragen. Daneben sind jedoch auch aus natürlichen, vor allem tierischen Fetten, gemischte Glyceride erhalten worden, in denen mehrere Fettsäurearten mit dem gleichen Glycerinmolekül verknüpft sind, so z. B. ein Stearodipalmitin aus Gänse- und Hammelfett.

Von dem Verhältnis, in dem die verschiedenen Glyceride in ihnen gemischt sind, ist zum großen Teil das äußere Verhalten der in der Natur vorkommenden Fette bedingt. Die gesättigten hohen Fettsäuren lassen die Fette, in denen sie überwiegen, schwer schmelzen und leicht wiedererstarren, die niederen gesättigten und die ungesättigten Säuren begünstigen das Flüssigbleiben bei gewöhnlicher Temperatur, die hochungesättigten Säuren bewirken durch ihre Neigung zur Sauerstoffaufnahme das nachträgliche Festwerden ursprünglich flüssiger Öle. So hat sich die Verwendung von Fetten bestimmter Herkunft für die einzelnen Ernährungs- und technischen Zwecke herausgebildet. Beispielsweise werden für die Ernährung feste, aber nicht zu hochschmelzende Fette und nicht zu stark ungesättigte Öle bevorzugt. Im ganzen ist die Zusammensetzung von Fetten der gleichen Herkunft innerhalb gewisser Grenzen konstant, mithin auch ihr Verhalten. Eine Reihe von Konstanten gestattet, diese Eigenschaften festzulegen und zu kontrollieren.

Die Säurezahl gibt den Gehalt eines Fettes an freier Fettsäure an. Sie ist bei frischen, unzersetzten Fetten meist niedrig. Die Verseifungszahl, die Zahl der Milligramme KOH, die zur Neutralisation der in einem Gramm eines Fettes enthaltenen Fettsäuren nötig ist, ist um so höher, je mehr niedrige Fettsäuren vorliegen. Die Reichert-Meisslsche Zahl ist ein Maß für die in einem Fett enthaltenen flüchtigen Fettsäuren. Die Jodzahl gibt an, wieviel Milligramme Jod von 1 g eines Fettes gebunden werden und zeigt dadurch die Menge der ungesättigten Fettsäuren an.

Die Neutralfette sind in reinem Zustande ungefärbt, geruch- und geschmacklos. Sie sind unlöslich in Wasser, löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln, so in Alkohol, Äther, Chloroform, Petroläther, Schwefelkohlenstoff, Tetrachlorkohlenstoff und anderen[3]). Tristearin und Tripalmitin sowie ihre höheren Homologen krystallisieren aus kaltem Äthylalkohol leicht aus, Tristearin ist auch in kaltem Äther recht schwer löslich. Triolein löst sich leicht in Alkohol und begünstigt die Lösung der anderen Triglyceride, wie es auch in freiem Zustande größere Mengen von ihnen in Lösung halten kann. Andererseits können auch feste Fette beträchtliche Mengen Triolein enthalten.

Mit reinem Wasser lassen sich die Fette nur schwer emulgieren, leicht dagegen

[1]) Hazura: Monatshefte f. Chemie Bd. 8, S. 158. 1887; Bd. 9, S. 185. 1888.

[2]) Harries, C. u. Thieme: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 343, S. 357. 1905. — Türck: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 39, S. 3737. 1906.

[3]) S. a. Bills, Fat solvents. Journ. of biol. chem. Bd. 67, S. 279. 1926.

bei Gegenwart von Alkali, Seifen, Eiweiß oder Gummi. Die emulgierende Wirkung der Alkalien beruht auf der Bildung von Seifen mit den in den Fetten meist in kleiner Menge vorhandenen freien Fettsäuren.

Die Neutralfette sind nicht unzersetzt flüchtig. Sie sieden oberhalb 300°, indem sie sich teilweise zersetzen und verbrennen mit stark rußender Flamme.

Auch das chemische Verhalten der Fette hängt zum Teil von den in ihnen enthaltenen Bausteinen ab. Kraft ihres Glyceringehaltes entwickeln sie bei der langsamen Verbrennung Acrolein. Die in ihnen vorkommenden ungesättigten Säuren geben die bei den Fettsäuren genannten Additionserscheinungen. Die katalytische Reduktion mit Wasserstoff wird technisch zur Härtung flüssiger Fette angewendet. Die Addition von Jod ist ein wichtiges analytisches Hilfsmittel (s. o. Jodzahl). Bei längerem Lagern erfolgt Autoxydation der ungesättigten Fettsäuren als Teilerscheinung des „Ranzig"werdens.

Die Fette geben ferner die Reaktionen der Ester. Sie werden durch fettspaltende Fermente, Überhitzen mit Wasser allein oder in Gegenwart von Säure sowie beim Kochen mit wässerigen oder alkoholischen Lösungen von Alkalien unter Aufnahme der Elemente des Wassers gespalten. Bei der Hydrolyse mit Alkalien entstehen neben Glycerin die Alkalisalze der Fettsäuren, die Seifen, woher der ganze Prozeß in seinen verschiedenen Formen den Namen Verseifung erhalten hat.

Nachweis und Bestimmung der Fette. Der mikroskopische Nachweis der Fette gründet sich auf ihre Fähigkeit, gewisse organische Farbstoffe, wie Sudan III, Nilblausulfat, Scharlachrot, Neutralrot und andere unter Annahme charakteristischer Färbungen zu lösen und sich mit Osmiumsäure zu schwärzen. Außerdem gibt es eine Reihe von Spezialverfahren von Lorrain Smith, Fischler, Ciaccio, mit deren Hilfe man die Neutralfette auf mikroskopischem Wege von den anderen Lipoidfraktionen unterscheiden kann. Eine ausführliche Beschreibung des Verhaltens der Fette gegenüber diesen verschiedenen Färbeverfahren hat Kawamura[1]) gegeben.

Dem chemischen Nachweis der Fette muß die Extraktion vorangehen. In dem Extrakt prüft man mit Hilfe der Acroleinprobe auf Glycerin. Die Fettsäuren kann man nach Verseifung rein darstellen. Will man diese zeitraubende Operation vermeiden, so kann man sie an ihrem Vermögen, die blaurote Farbe einer alkoholisch-ätherischen Alkannalösung in Rot umzuwandeln, erkennen. Fette, die Säuren der Ölsäurereihe enthalten, geben bei eintägigem Stehen mit Kupferpulver und Salpetersäure die Elaidinprobe und werden fest, während solche, die nur gesättigte Säuren oder solche der Linol- und Linolensäurereihe enthalten, flüssig bleiben. Aus linolensäurehaltigen Fetten scheidet sich beim Stehen ihrer mit Brom gesättigten Lösung in Äther-Eisessig innerhalb von 3 Stunden ein Niederschlag von gebromten Derivaten der Linolensäure ab. Einige pflanzliche Öle enthalten Stoffe, die mit Hilfe besonderer Reaktionen nachgewiesen werden können (Proben von Baudouin und von Soltsien auf Sesamöl, von Halphen auf Baumwollsamenöl) und dann deren Erkennung gestatten.

Die quantitative Bestimmung der Fette muß ebenfalls mit ihrer Isolierung beginnen. Hierbei ergibt sich die Schwierigkeit, daß wir kein Extraktionsmittel besitzen, das auswählend allein die Neutralfette aufnimmt. Diese sind in allen ihren Vorkommen im Tierkörper von freien Säuren, Seifen, Phosphatiden und Sterinen begleitet, die ihre Löslichkeitseigenschaften bis zu einem gewissen Grade teilen. Man erhält also bei der Extraktion ein Gemisch aller dieser Stoffe, aus dem man die Neutralfette herauszuarbeiten hat.

[1]) Kawamura: Die Cholesterinesterverfettung. Jena 1911.

Die freien Fettsäuren lassen sich gegen Phenolphthalein titrieren, ebenso nach vorangegangener Behandlung mit Mineralsäuren die Seifen. Der Gehalt an Phosphatiden kann aus der vorhandenen Phosphormenge, der an Sterinen direkt mit Hilfe besonderer Methoden bestimmt und abgezogen werden, so daß sich schließlich die Menge des Neutralfetts errechnen läßt. Allerdings summieren sich in diesem Wert die Fehler aller Analysemethoden. In dieser Weise wird z. B. bei der Analyse der Blutlipoide vorgegangen, wie sie Bloor, Feigl u. a.[1]) ausgestaltet haben.

Bei der Mikrobestimmung der Lipoide des Blutes nach Ivar Bang[2]) wird eine Trennung der Neutralfette und des freien Cholesterins zusammen von den übrigen Fraktionen dadurch erreicht, daß das in Papierblättchen eingesaugte, trockene Blut zunächst mit Petroläther ausgelaugt wird, der nur diese beiden Stoffe aufnimmt. Das Cholesterin wird durch Digitoninfällung entfernt und dann das allein zurückbleibende Neutralfett durch Oxydation mit Kaliumbichromat jodometrisch bestimmt.

Bei der Bearbeitung mancher Probleme, bei denen es wesentlich auf den Energiegehalt des Lipoidkomplexes ankommt, genügt die Bestimmung der gesamten, in den verschiedenen Fraktionen esterartig gebundenen Fettsäuren. Für diese haben Kumagawa und Suto[3]) ein Verfahren angegeben, das später mehrfach erweitert und verbessert worden ist. Es besteht darin, daß das zu untersuchende Material mit 20% Alkali verseift und mit absolutem Äther extrahiert wird. Die vereinigten Extrakte werden im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit absolutem Petroläther aufgenommen.

Bei der Analyse kleiner Blutmengen ist in letzter Zeit die nephelometrische Bestimmung üblich geworden, bei der nach Verseifung zunächst das Cholesterin extrahiert und dann der Rückstand in Wasser gelöst wird. Die Fettsäuren werden dann durch Säure in Freiheit gesetzt und die dadurch erzeugte Trübung mit der einer aus einer bekannten Menge von Fettsäuren erzeugten verglichen[4]).

Zur Bestimmung der freien Fettsäuren des Blutes, die trotz ihrer geringen Konzentration einen biologisch überaus wichtigen Faktor darstellen, haben v. Szent-György und Tominaga[5]) ein sehr genaues Verfahren angegeben, das die Fettsäuren von 10 ccm Blut mit einem Fehler von 0,2 mg bestimmt. Unter den Fettsäuren des Blutes finden sich, besonders in einigen pathologischen Fällen, auch hochungesättigte. Auch für diese ist eine besondere Bestimmungsmethode ausgearbeitet worden[6]).

2. Die Wachse.

Die Oberfläche mancher Pflanzenteile, vor allem der Blätter, ist mit einer Schicht von Wachs überzogen, die einerseits Schutz gegen Austrocknung, andererseits aber auch gegen Wasser, Staub und andere atmosphärische Einwirkungen gewährt. Bei manchen Palmenarten ist die Wachsschicht so mächtig, daß sie

[1]) Literatur bei Feigl: Über das Vorkommen und die Verteilung von Lipoiden im Blut. Biochem. Zeitschr. Bd. 90, S. 195. 1918.

[2]) Bang, Ivar: Mikromethoden zur Blutuntersuchung. 3. Aufl. München: Bergmann 1922.

[3]) Kumagawa, M. u. R. Suto: Ein neues Verfahren zur quant. Bestimmung des Fettes. Biochem. Zeitschr. Bd. 8, S. 112. 1908. — Shimidzu, Y.: Beitrag zur Fettbestimmungsmethode. Ebenda Bd. 28, S. 237. 1910. — Lemeland: Untersuchungen über den Gehalt an Seifen im Blutserum. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 84, S. 617. 1921.

[4]) Bloor, W. R.: A method for the estimation of minute amounts of fat in blood. Journ. of biol. chem. Bd. 17, S. 377. 1914.

[5]) v. Szent-György, A. u. T. Tominaga: Die quantitative Bestimmung der freien Blutfettsäuren. Biochem. Zeitschr. Bd. 146, S. 226. 1924.

[6]) v. Szent-György, A.: Der Nachweis der mehrfach ungesättigten hohen Fettsäuren im Blute. Biochem. Zeitschr. Bd. 146, S. 239. 1924.

mechanisch entfernt und dadurch sowohl der Untersuchung, wie auch der technischen Verwendung zugeführt werden kann. Auch tierische Organismen schützen ihre Oberflächen entweder wie einzelne Wassertiere ständig oder zur Zeit der Entwicklung oder in der Brutpflege mit Wachs oder ähnlichen Substanzen. Auch hier kommt es in den Waben der Bienen und Hummeln und in den Kokons gewisser Insektenlarven zu einer Anreicherung des Materials, die die Gewinnung erleichtert.

Gleich den Fetten stellen die Wachse Gemische verschiedener Substanzen dar, die untereinander eine gewisse Verwandtschaft zeigen. Wir finden hier Kohlenwasserstoffe, Alkohole, freie Säuren und Säureester. Die Bestimmung zum Schutz gegen äußere Einwirkungen zeigt sich darin, daß in allen diesen Bestandteilen die Gruppen, die eine chemische Angreifbarkeit mit sich bringen könnten, noch weiter zurückgedrängt sind als in den Fetten. Die Bausteine sind sämtlich hochmolekular, die ungesättigten Fettsäuren treten völlig in den Hintergrund. Als charakteristische Bestandteile der Wachse können die Ester hochmolekularer Fettsäuren der Paraffinreihe mit einsäurigen Alkoholen von gleicher Größe und Struktur der Kette gelten. Ihr einfachster Vertreter ist das Cetylpalmitat des Walrats, $C_{15}H_{29}COOC_{16}H_{33}$. Das Auftreten derartiger Substanzen mit recht verschiedener Molekulargröße legt die Vermutung nahe, daß ihre Komponenten durch Dismutation zweier Moleküle des zugehörigen Aldehyds entstanden sein könnten. In der Zusammensetzung der Wachse der Wassertiere aus niedrigschmelzenden oder flüssigen Bestandteilen, der Pflanzenwachse und derjenigen der Landtiere aus hochschmelzenden Körpern tritt eine Anpassung an die Temperatur der Umgebung zutage.

Die nachfolgende Tabelle, die nach Art der von v. Fürth[1]) aufgestellten angeordnet ist, gibt eine Übersicht über die wichtigsten Bausteine der Wachse und ihre Eigenschaften (nach Beilstein: Handbuch der organischen Chemie IV. Aufl., Bd. II. 1920).

Tabelle 2.

Übersicht über die wichtigsten Bausteine der Wachse und deren Eigenschaften.

Kohlenwasserstoffe	Alkohole	Säuren
$C_{27}H_{56}$, aus Bienenwachs	$C_{24}H_{50}O$ (Bienenwachs)	Palmitinsäure $C_{16}H_{32}O_2$
$C_{30}H_{60}$, Melen aus Bienenwachs	$C_{27}H_{56}O$ Cerylalkohol Sm. P. 79°	Carnaubasäure $C_{24}H_{48}O_2$ Sm. P. 110°
$C_{31}H_{64}$, „ „ [2])	$C_{30}H_{62}O_2$ Coccerylalkohol, Sm. P. 102°	Cerotinsäure $C_{26}H_{52}O_2$ Sm. P. 78°
	Myricylalkohol $C_{30}H_{62}O$ Sm. P. 90°, Palmitat, Myricin Sm. P. 64°	Melissinsäure $C_{30}H_{60}O_2$ Sm. P. 90—91°
	Psyllaalkohol $C_{33}H_{68}O$ Sm. P. 69°	Psyllasäure $C_{33}H_{66}O_2$ Sm. P. 94—95°

Von den Bestandteilen der tierischen Wachse finden sich einige, z. B. die Cerotinsäure, in den Pflanzen präformiert. Die alte Ansicht ging denn auch dahin, daß die Wachse von den Insekten mit der Nahrung, speziell mit den Pollenkörnern aufgenommen würden. Sie ist aber im Laufe des vorigen Jahrhunderts schrittweise widerlegt worden.

[1]) v. Fürth: Vergleichende chemische Physiologie der niederen Tiere. S. 416. Jena 1903.

[2]) Brodie: Untersuchungen über die chemische Natur des Bienenwachses. Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 67, S. 180. 1848; Bd. 71, S. 144. 1849. — Schwalb, Fr.: Die nichtsauren Bestandteile des Bienenwachses. Ebenda Bd. 235, S. 106. 1886.

Für die Honigbienen wies v. Berlepsch[1]) nach, daß sie Wachs erzeugen, wenn sie Honig und Pollenkörner über den eigenen Ernährungsbedarf hinaus aufgenommen haben. v. Schneider[2]) stellte unter Zusatz von Pollen zur Nahrung der Bienen einen quantitativen Vergleich des Wachsgehaltes der Pollen selber an und kam zu der Schlußfolgerung, daß der Wachsgehalt der Pollen bei weitem nicht die Produktion der Bienen deckt. Ebenso ist der Eiweißgehalt des Pollenkornes zu gering, um als Ausgangsmaterial bei der Bereitung des Bienenwachses in Frage zu kommen. Durch Erlenmeyer und v. Planta[3]) wurde der Beweis erbracht, daß die Kohlenhydrate der Nahrung, und zwar nicht nur der Traubenzucker, sondern auch Frucht- und Rohrzucker, von den Bienen zu Wachs umgebaut werden. Die Genese der Wachse im Tierkörper ist also eine ähnliche wie die der ihnen chemisch so nahe verwandten Fette.

Unter den *Pflanzen*wachsen ist das bestuntersuchte das Carnaubawachs von Copernicia Cerifera Mart. Es schmilzt bei 105° und besteht hauptsächlich aus dem Myricylester der Cerotinsäure, daneben finden sich beide Komponenten in freier Form sowie Carnaubasäure in Verbindung mit verschiedenen Alkoholen.

Auch die Palmen Ceroxyla andicola und Raphia Ruffia, die Pisangpflanze Musa cera und der Milchsaft des Wachsfeigenbaumes, Ficus ceriflua liefern Wachs.

Unter den *tierischen* Wachsen ist das wichtigste das der *Honigbienen*, das in der Wachsmembran unter der Cuticula der Bauchsegmente erzeugt wird[4]). Chemisch besteht es aus einem in Alkohol leicht löslichen Anteil, dem Cerin, das vorwiegend Cerotinsäure enthält und dem sehr schwer löslichen Myricin, das im wesentlichen Myricylpalmitat enthält. In kleinerer Menge finden sich Melissinsäure $C_{30}H_{60}O_2$ und 12—17% Kohlenwasserstoffe, unter denen solche mit 27 und 31 C-Atomen festgestellt wurden.

Das Wachs der *Hummeln* unterscheidet sich von dem der Bienen durch seinen Gehalt an einem hochmolekularen Alkohol, der aus Äthylalkohol in seideglänzenden Nadeln vom Smst. 69—69,5° krystallisiert und anscheinend mit dem Psyllaalkohol identisch ist[5]).

Derselbe Alkohol war schon vorher von Sundwik[6]) in Verbindung mit der entsprechenden Säure, der Psyllasäure $C_{33}H_{66}O_2$, im Psyllawachs der finnischen Blattlaus Psylla alni gefunden worden.

Das *chinesische* Wachs wird von den Larven der Blattlaus Coccus ceriferus abgegeben und zu einer Schutzschicht gestaltet, unter der sich ihre Entwicklung vollendet. Es besteht hauptsächlich aus dem Cerylester der Cerotinsäure $C_{25}H_5COOC_{26}H_{53}$, enthält aber auch noch andere, noch nicht näher festgestellte Verbindungen.

Das Cochenillewachs wird von den weiblichen Cochenilleläusen aus besonderen Drüsen der Haut in Form von feinen Fäden abgegeben. Auch die Kokons der männlichen Tiere bestehen zum größten Teil daraus. Aus der Silbercochenille des Handels kann es durch Extraktion mit Chloroform, Eisessig oder

[1]) Berlepsch, A., v.: Die Biene und ihre Zucht. S. 136. Mannheim 1873.

[2]) Schneider, W., v.: Über Pollen und Wachsbildung. Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 162, S. 235. 1872.

[3]) Erlenmeyer, E. u. A. v. Planta-Reichenau: Chemische Studien über die Tätigkeit der Bienen. Bienenzeitung von A. v. Schmidt, Bd. 34, S. 181. 1878; Bd. 35, Nr. 1 u. 12. 1879; Bd. 36, Nr. 1. 1880; Malys Jahresber. d. Tierchemie Bd. 8, S. 294; Bd. 9, S. 265; Bd. 10, S. 366; zitiert nach v. Fürth.

[4]) Carlet, G.: Sur les organes sécreteurs et la sécretion de la cire chez l'abeille. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 110, S. 361. 1890.

[5]) Sundwik, E.: Über das Wachs der Hummeln. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 26, S. 56. 1898/99; Bd. 56, S. 365. 1907.

[6]) Sundwik, E.: Über das Psyllawachs. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 33, S. 355. 1901; Bd. 54, S. 255. 1907/08.

Benzol gewonnen werden. Sein charakteristischer Bestandteil ist das Coccerin, der Ester einer Oxyfettsäure Coccerylsäure $C_{31}H_{62}O_3$ mit dem zweisäurigen Coccerylalkohol $C_{30}H_{62}O_2$[1]).

Zu den Wachsen muß auch der Walrat gerechnet werden, der sich in einer Höhlung am Schädel des Pottwals Physeter macrocephalus findet. Sein fester Anteil enthält Cetylpalmitat $C_{15}H_{31}COOC_{16}H_{33}$ neben dem Ester des Oktadecylalkohols, der flüssige ist wenig untersucht.

Ähnliche Sekrete finden sich beim Entenwal Hyperoedon rostratus und H. diodon (Döglingstran) und in den Bürzeldrüsen der Wasservögel.

Endlich enthält auch das Wollfett der Schafe eine Fraktion, die wachsartige Substanzen führt. Unter ihnen sind z. B. Carnaubasäure und der zugehörige Alkohol festgestellt worden[2]).

3. Die Phosphatide.

Unter Phosphatiden versteht man eine besondere Klasse der organischen Phosphorsäureverbindungen, die in ihrem äußeren Verhalten eine weitgehende Ähnlichkeit mit den Fetten zeigen. Diese beruht darauf, daß sie mit den Fetten eine Reihe von Bausteinen, nämlich Glycerin, gesättigte und ungesättigte Fettsäuren, gemeinsam haben, während Phosphorsäure und die aliphatischen Oxybasen Aminoäthylalkohol (Colamin), Cholin und Sphingosin neu hinzukommen.

Die Phosphatide finden sich in den tierischen und pflanzlichen Geweben allgemein verbreitet und werden zu den primären, integrierenden Zellbestandteilen gerechnet. Besonders reichlich finden sie sich im Gehirn, der Nervensubstanz, dem Eidotter, der Niere und Nebenniere. Ganz vermißt wurden sie in keinem darauf untersuchten tierischen Gebilde.

Die Phosphatide lösen sich leicht in Alkohol und einigen neutralen organischen Lösungsmitteln, dagegen schwer oder gar nicht in Aceton, wodurch ihre Abtrennung von den anderen Lipoidfraktionen sehr erleichtert wird. Verunreinigungen können allerdings die Löslichkeitsverhältnisse sehr ändern und bei der Aufarbeitung von Organen gehen auch in die ersten Acetonauszüge gewisse Phosphatidfraktionen hinein. Die basische Gruppe der Phosphatide macht sich durch Bildung einer Reihe von Doppelsalzen mit solchen der Schwermetalle geltend, unter denen die des Cadmiumchlorids besondere präparative, die des Platins analytische Bedeutung besitzen.

Der Gehalt an ungesättigten Fettsäuren macht die Phosphatide empfindlich gegen den Luftsauerstoff.

Eine systematische Einteilung der Phosphatide hat Thudichum geschaffen, wobei er das Verhältnis des Stickstoff- und Phosphorgehalts zur Grundlage der Nomenklatur und Definition nahm. Er bezeichnete solche Phosphatide, die auf 1 Atom Phosphor 1 Atom Stickstoff enthielten, als Monaminomonophosphatid, ein solches, das zwei basische Gruppen enthält, als Diaminomonophosphatid usw. Diese Einteilung ist zweckmäßig und übersichtlich. Sie birgt aber gewisse Gefahren; die Phosphatide sind nur sehr schwer in reinem Zustand zu gewinnen, besitzen hohe Molekulargewichte und deshalb nur kleine N- und P-Gehalte und geben dadurch leicht Anlaß zu Täuschungen über das Verhältnis beider Elemente. Der modernen Kritik[3]) haben von den vielen Phosphatiden, die im Laufe der

[1]) Liebermann, C.: Über das Wachs und die Fette der Cochenille. Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 18, S. 1975. 1885; Bd. 20, S. 985. 1887.

[2]) Darmstädter, L. u. Lifschütz: Beitrag zur Kenntnis des Wollfettes. Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 29, S. 619. 1898; Bd. 31, S. 97. 1898.

[3]) Mac Lean: a. a. O. S. 6. — Levene: Structure and significance of the phosphatides. Physiol. review Bd. 1, S. 327. 1921.

Jahre auf Grund ihres P : N-Verhältnisses als chemische Individuen proklamiert worden waren, nur drei standgehalten, nämlich die Monaminomonophosphatide Lecithin und Cephalin und das Diaminomonophosphatid Sphingomyelin.

Die übrigen in der Literatur aufgeführten Phosphatide haben sich als verunreinigte Präparate eines dieser 3 Phosphatide erwiesen; so ist das von Erlandsen mit Hilfe einer sehr minutiösen Methodik aus den Lipoiden des Ochsenherzens abgetrennte Monaminodiphosphatid *Cuorin*[1]) von Levene und Komatsu[2]) als ein Gemisch von Lecithin mit seinen Zersetzungsprodukten erwiesen und das von Linnert für das spezifische Phosphatid des Gehirns gehaltene *Sahidin*[3]) von Fränkel ebenfalls als unreines Lecithin erkannt worden[4]). Das *Carnaubon* von Dunham[5]) ist nach Mac Lean (zitiert auf S. 160) ein cerebrosidhaltiges Sphingomyelin gewesen.

Bei der Darstellung von Phosphatiden muß man darauf Bedacht nehmen, ein für die Extraktion möglichst geeignetes Material zu erhalten, das die Phosphatide noch vollständig enthält, dagegen womöglich von einem Teil der anderen Extraktivstoffe befreit ist. Diesen Ansprüchen genügt am besten die Behandlung des frischen Organmaterials mit Aceton, das das Wasser, Fett und Cholesterin wegnimmt, allerdings auch von den Phosphatiden eine kleine Menge aufnimmt. Die früher viel geübte Wärmetrocknung ist unzweckmäßig, weil sie das Fortschreiten von Spaltungs- und Oxydationsvorgängen begünstigt. Ebenso empfiehlt sich die Bindung des Wassers an wasseranziehende Salze nicht, da sie das Extraktionsgut sehr vermehrt. Aus dem trockenen, feinverteilten Material kann man entweder die gesamten Phosphatide durch Alkohol ausziehen oder von vornherein durch aufeinanderfolgende Anwendung verschiedener Solventien eine gewisse Vorfraktionierung anstreben. Levene empfiehlt in seiner oben zitierten Zusammenfassung, der Reihe nach Aceton, Äther und Alkohol anzuwenden, wobei das Aceton Lecithin, Cephalin und geringe Mengen ihrer Spaltprodukte, der Äther dieselben Substanzen in etwas stärker verunreinigter Form, der Alkohol Sphingomyelin und Cerebroside löst. Eine ausführliche Darstellung der verschiedenen Extraktions- und Fraktionierungsverfahren hat S. Fränkel im Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden[6]) gegeben. Aus den geklärten Extrakten werden die Phosphatide durch mehrfach wiederholtes Fällen mit Aceton und Wiederaufnehmen in Äther herausgearbeitet. Von Fremdstoffen, die in die angewandten Lösungsmittel hineingehen und besonders die Analysen nachteilig beeinflussen können, seien Carnithin, Hypoxanthin und organische Phosphorverbindungen genannt.

Lecithin. Bei der Darstellung von analysenreinem Lecithin wird das durch Extraktion erhaltene Phosphatidgemisch zuerst aus einer Wasseremulsion durch Aceton und Kochsalz, dann aus ätherischer Lösung ebenfalls durch Aceton solange umgefällt, bis es in Äther klar löslich ist. Beim Lösen in Alkohol kann ein Teil des Kephalins als unlöslicher Niederschlag entfernt werden, der Rest wird beseitigt, indem man die Chlorcadmiumverbindung des Gemisches herstellt

[1]) Erlandsen, A.: Untersuchungen über die lecithinartigen Substanzen des Myokardiums und der quergestreiften Muskeln. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 51, S. 71. 1907.

[2]) Levene, P. A. u. S. Komatsu: Lipoids of the heart muscle. Journ. of biol. chem. Bd. 39, S. 83. 1919.

[3]) Linnert, K.: Über das Sahidin aus Menschenhirn. Biochem. Zeitschr. Bd. 24, S. 268. 1910.

[4]) Fränkel, S. u. A. Käsz: Über ein Lecithin aus Menschenhirn. Biochem. Zeitschr. Bd. 124, S. 216. 1921.

[5]) Dunham, E. K. u. Jacobsohn, C. A.: Über Carnaubon. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 64, S. 303. 1910.

[6]) Fränkel: Siehe Handb. der biologischen Arbeitsmethoden Abt. I, Teil 6, S. 1.

und die Kephalinverbindung mit Äther herauswäscht. Das umkrystallisierte Lecithincadmiumchlorid wird mit methylalkoholischem Ammoniak zerlegt[1]). Zu sehr reinen, krystallisierten Lecithinpräparaten ist Escher[2]) durch sorgfältigen Ausschluß jeder Feuchtigkeit und Anwendung tiefer Temperaturen gelangt. Er erzielte millimetergroße Krystalle, die allerdings schon bei Zimmertemperatur sinterten.

Lecithin wurde zuerst von Fourcroy 1793 beobachtet, dann wieder von Vauquelin 1812 und von Couerbe 1814 in wahrscheinlich sehr unreinem Zustande erhalten, 1846 stellte es Gobley aus Eidotter dar und gab ihm nach diesem Vorkommen den Namen[3]). Er stellte auch unter den Spaltprodukten Glycerinphosphorsäure, Fettsäuren und eine stickstoffhaltige Substanz fest, welch letztere von Strecker[4]) mit Cholin identifiziert wurde.

Als kleinste Bausteine des Lecithins ergeben sich danach Glycerin, Phosphorsäure, Fettsäuren und Cholin. Von diesen ist das Glycerin von Foster[5]) in der genau 1 Mol. entsprechenden Ausbeute erhalten worden; der Phosphorsäuregehalt berechnet sich aus dem an Gesamtphosphor, zu dessen Ermittlung Mandel und Neuberg ein besonderes Verfahren angegeben haben[6]) (Veraschung unter Zusatz von Wasserstoffsuperoxyd).

Die Fettsäurefraktion hat in den Lecithinen verschiedener Herkunft eine etwas abweichende Zusammensetzung. Die gesättigten Säuren werden zwar überall durch Palmitin- und Stearinsäure repräsentiert, die ungesättigten weisen aber Unterschiede nach Menge und Art auf[7]). Zum Beispiel extrahiert Aceton aus Leber ein stärker ungesättigtes Lecithin, als durch nachträgliche Behandlung mit Äther erhalten wird. Unter den ungesättigten Fettsäuren des Leberlecithins sind Öl-, Linol- und Arachidonsäure ($C_{20}H_{32}O_2$ festgestellt, während die Lecithine aus Gehirn und aus Eidotter nur Öl- und Arachidonsäure liefern. Die Abtrennung der hochungesättigten Säuren aus dem Fettsäuregemisch erfolgt unter Benutzung der Schwerlöslichkeit ihrer Barytsalze in einem Gemisch von Benzol, Alkohol und Äther, ihre Identifikation mit Hilfe der Bromadditionsprodukte Tetrabromstearinsäure und Octobromarachinsäure.

In den Lecithingemischen, wie sie ohne weitere Fraktionierung aus Organen erhalten werden, findet man immer sehr annähernd 50% der Fettsäuren ungesättigt. Neuere Fraktionierungsversuche, z. B. die zitierten von Levene, haben gezeigt, daß man daraus nicht folgern kann, daß jedes Lecithinmolekül eine gesättigte und eine ungesättigte Säure enthält, und daß überhaupt die Annahme der Äquimolekularität mit einer gewissen Unsicherheit behaftet ist[8]).

In nicht ganz reinen Lecithinpräparaten findet man nie die theoretische Menge von *Cholin*, da sie eine aminostickstoffhaltige Substanz, aller Wahrscheinlichkeit nach Kephalin, enthalten. Ganz reines Lecithin liefert keinen Stickstoff,

[1]) Levene u. Rolf: a. a. O. S. 330.

[2]) Escher, H.: Über die Isolierung natürlicher krystallisierter Lecithine. Helvetica chim. Bd. 8, S. 686. 1925.

[3]) Gobley: Recherches chimiques sur le jaune d'œuf. Ann. de chim. et de phys. (3), Bd. 9, S. 1, 81 u. 161; Bd. 11, S. 409; Bd. 12, S. 1. 1846/47.

[4]) Strecker, A.: Über das Lecithin. Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 148, S. 77. 1868.

[5]) Foster, M.: Studies on a method for the quantitative estimation of certain groups in phospholipins. Journ. of biol. chem. Bd. 20, S. 403. 1915.

[6]) Mandel u. C. Neuberg: Erkennung und Bestimmung von Metalloiden in organischen Verbindungen. Biochem. Zeitschr. Bd. 71, S. 202. 1915.

[7]) Levene, P. A. u. T. Ingwaldsen: Unsaturated lipoids of the liver. Journ. of biol. chem. Bd. 43, S. 359. 1920. — Levene, P. A. u. Ida Rolf: Fatty acids of the lecithin of the egg-yolk. Ebenda Bd. 46, S. 193. 1920; Bd. 46, S. 353. 1921. — Levene, P. A. u. Simms: The liver lecithin. Ebenda Bd. 48, S. 185. 1921.

[8]) Levene, P. A.: Physiol. review Bd. 1, S. 332.

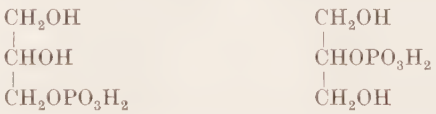
wenn es dem gasometrischen Verfahren von van Slyke unterworfen wird. Zur Bestimmung des Cholins neben Colamin in Phosphatiden haben Thierfelder und Schulze ein Verfahren ausgearbeitet, das auf der Beständigkeit des Cholinchlorhydrats gegen Calciumhydroxyd, von dem das Colaminsalz zerlegt wird, beruht[1]). Das Verfahren hat durch Levene und Ingwaldsen einige Modifikationen erfahren (l. c.). Das Cholin wird in Gestalt seines bei 240—241° schmelzenden Pikrats isoliert. In freiem Zustand stellt es eine sirupöse Flüssigkeit dar. Beim Kochen der wässerigen Lösung wird Trimethylamin abgespalten. Es bildet gut krystallisierende Doppelsalze mit dem gleichen Schwermetallsalz wie das Lecithin.

Cholin tritt in pflanzlichen und tierischen Organismen vielfach auf und entfaltet mannigfache physiologische Wirkungen.

Die quantitative Bestimmung der Bausteine des Lecithins führt zu dem Ergebnis, daß im Lecithinmolekül auf 1 Mol. Phosphorsäure je 1 Mol. Glycerin und Cholin und 2 Mol. Fettsäure kommen.

Das Cholin ist durch seine alkoholische Hydroxylgruppe esterartig an ein Hydroxyl der Phosphorsäure gebunden[2]). Eine salzartige Bindung des basischen Hydroxyls ist wegen der großen Beständigkeit des Lecithins ausgeschlossen.

Eine zweite esterartige Bindung findet sich zwischen der Phosphorsäure und einem Hydroxyl des Glycerins. Bei vorsichtiger Spaltung des Lecithins wird Glycerinphosphorsäure $C_3H_9PO_6$ erhalten. Von einer Verbindung dieser Formel sind 2 Isomere denkbar, deren eines die Phosphorsäure an einer primären Hydroxylgruppe, deren anderes sie an dem mittleren, sekundären Hydroxyl trägt. Die Entscheidung zwischen beiden Möglichkeiten bringt die Beobachtung von Willstätter und Lüdecke[3]), daß die dem Lecithin eigene optische Aktivität in der Glycerinphosphorsäure noch erhalten ist, und daß diese mithin ein asymmetrisches Kohlenstoffatom besitzt. Dieser Forderung wird nur die Formel I mit primär gebundener Phosphorsäure gerecht.

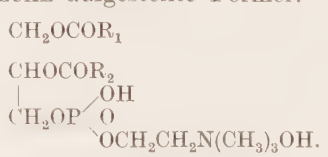


I. II.

Die spezifische Drehung der Glycerinphosphorsäure aus Lecithin beträgt in Lösung — 0,69—0,74°[4]).

Die Fettsäuren sind mit den beiden noch übrigen Hydroxylgruppen des Glycerins verestert.

Auf Grund dieser Erwägungen ergibt sich für das Lecithin die erstmalig von Willstätter und Lüdecke aufgestellte Formel:



[1]) Thierfelder, H. u. O. Schulze: Ein neues Verfahren zur Abtrennung von Äthanolamin aus Phosphatidhydrolysaten. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 96, S. 296. 1915.

[2]) Strecker: Über das Lecithin. Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 148, S. 77. 1868.

[3]) Willstätter u. Lüdecke: Zur Kenntnis des Lecithins. Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 37, S. 3753. 1904. — Lüdecke: Dissert. München 1905.

[4]) Levene, P. A. u. Ida Rolf: The glycerophosphoric acid of cephalin. Journ. of biol. chem. Bd. 40, S. 1. 1919.

Willstätter und Stoll[1]) denken wegen der Unempfindlichkeit des Lecithins gegen Kohlensäure an eine Anhydridbindung zwischen dem basischen Hydroxyl des Cholins und dem noch freien der Phosphorsäure.

Neuerdings haben Fourneau und Piettre[2]) das bei der Alkoholyse des Lecithins erhaltene Kalksalz der Glycerinphosphorsäure durch fraktionierte Krystallisation in 2 Teile zerlegt, von denen der eine optisch inaktiv war. Bailly erhielt aus der einen Fraktion bei der Oxydation Dioxyaceton, aus der anderen nicht[3]). Sowohl Fourneau und Piettre wie Bailly nehmen an, daß in dem Lecithin ein Derivat der sekundären Glycerinphosphorsäure (Formel II) enthalten sein müsse, indessen kann der Beweis für diese Annahme noch nicht als vollständig erbracht angesehen werden.

Die Molekulargewichtsbestimmungen des Lecithins haben Werte ergeben, die auf die oben wiedergegebene Formel stimmen[4]). Stellt man dieser Tatsache die Erfahrung gegenüber, daß aus den meisten Lecithinpräparaten mehr als zwei verschiedene Fettsäuren gewonnen werden, so gelangt man zu der Schlußfolgerung, daß auch die reinsten uns zugänglichen Präparate aus mehreren durch ihre Fettsäuren sich unterscheidenden Individuen bestehen müssen.

Die oben gegebene Lecithinformel ist danach als ein Schema anzusehen, in dem die Zeichen R_1 und R_2 durch die Alkyle verschiedener Fettsäuren ersetzt werden können. Es läßt sich aus diesem Grunde auch nicht eine einzige empirische Formel oder elementare Zusammensetzung für das Lecithin angeben. Die von Levene und seinen Mitarbeitern an reinstem Leber- und Eilecithin erhaltenen Analysenzahlen stimmten am besten zu der Formel $C_{44}H_{88}NPO_9$, die einem Stearin-Arachidonsäurelecithin entspricht und 65,62% C, 11,02% H, 1,74% N und 3,85% P verlangt.

Levene vertritt auf Grund seiner Studien an bromierten Lecithinen die Ansicht, daß jede der in einem Lecithinpräparat vorkommenden ungesättigten Säuren mit jeder gesättigten kombiniert gefunden wird.

Frisch hergestelltes Lecithin ist eine hellgelbe Masse von salbenartiger Konsistenz. Beim Stehen an der Luft zieht es Wasser an und erleidet eine partielle Oxydation seiner ungesättigten Fettsäuren, wobei die Farbe bräunlich wird. Durch scharfes Trocknen im Vakuum verliert es seinen Wassergehalt. Es löst sich leicht in Methyl-, Äthyl- und Amylalkohol, ferner in Äther, Chloroform, Benzol, Petroläther und anderen neutralen organischen Lösungsmitteln, nicht dagegen in reinem Zustande in Aceton und Methyläther. Von gallensauren Salzen wird es, vermutlich in Form von Choleinsäuren, in Lösung gebracht[5]). In Berührung mit Wasser quillt es auf, bildet schleimige Emulsionen und geht schließlich in kolloidale Lösung über. Gleichmäßige und einigermaßen dauerhafte Emulsionen erhält man, wenn man eine Toluollösung von Lecithin 10 Minuten lang mit Wasser schüttelt, das Toluol durch einen Wasserstoffstrom abbläßt und dann kräftig zentrifugiert[6]). Porges

[1]) Willstätter, R. u. Stoll: Untersuchungen über die Assimilation der Kohlensäure. S. 224. Berlin: Julius Springer 1918.

[2]) Fourneau u. M. M. Piettre: L'analyse immédiate des lipoides complexes par alcoolyse. Bull. de la soc. de chim. biol. Bd. (4) 11, S. 805. 1912.

[3]) Bailly, O.: Sur la constitution de l'acide glycérophosphorique de la lécithine. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 160, S. 395. 1915; Bull. de la soc. de chim. biol. Bd. 152. 1919.

[4]) Levene, P. A. u. Simms: Zitiert auf S. 171.

[5]) Long, J. H. u. F. Gephart: On the behaviour of lecithin with bile salts. Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 30, S. 1312. 1908.

[6]) Schippers: Einfache Methode zur Herstellung von Lecithinlösungen. Biochem. Zeitschr. Bd. 40, S. 189. 1912.

und Neubauer stellten kolloidale Lösungen unter Benutzung von Äther als Lösungsmittel her[1]).

Die kolloidale Natur der wässerigen Lecithinlösungen hat schon Thudichum erkannt. Die Dispersität der Teilchen ist von Bechhold und Neuschloss untersucht worden[2]). Es zeigte sich, daß sie mit Hilfe der Ultrafiltrationsmethode nicht meßbar ist, da durch genügend hohe Drucke die Lecithinteilchen durch Poren hindurchgepreßt werden können, deren Durchmesser kleiner ist als ihr eigener. Dieses Verhalten beruht darauf, daß die Grenzflächenspannung Lecithin-Wasser ungemein niedrig, etwa = 16 cgs-Einheiten, ist. Lecithinsole werden durch Säuren sowie durch Salze zweiwertiger, etwas weniger leicht durch solche einwertiger Ionen ausgeflockt. Dabei haben im allgemeinen die Ionenreihen von Hofmeister Gültigkeit. Das Flockungsoptimum, das mit dem isoelektrischen Punkt zusammenfällt, wurde bei ziemlich stark saurer Reaktion gefunden. Bei verschiedenen Präparaten, unter denen ein ganz einheitliches Lecithin kaum gewesen sein dürfte, wurde es zwischen 10^{-2} und 10^{-4} gefunden. Durch Vermischen mit Eiweiß entsteht ein neuer Komplex, der viel leichter und gröber ausflockt[3]).

In Gegenwart von etwas Kochsalz flockt auch Aceton kolloidale Lecithinlösungen aus.

Von Loewe[4]) werden auch die Lösungen des Lecithins in organischen Lösungsmitteln als kolloidale aufgefaßt und die Lipoide geradezu als solche Substanzen definiert, die sich sowohl in Wasser wie in organischen Substanzen dispergieren lassen. Allerdings verhalten sie sich in diesen letzteren stark lyophil. Das Verhalten des Cholesterins steht in Gegensatz zu dem der anderen Lipoide, da es nur in hochkonzentrierten organischen Lösungen kolloidale Eigenschaften entwickelt.

Auch aus Lösungen in neutralen organischen Solvenzien, schwerer aus solchen in Alkohol, wird Lecithin durch Aceton niedergeschlagen, und zwar besonders leicht in Gegenwart von Neutralsalzen, wie Magnesiumchlorid.

Der osmotische Druck von kolloidalen Lecithinlösungen ist sehr gering. Thomas[5]) fand für einprozentige Lösungen verschiedener Herstellungsart Werte von 2—9 mm. Elektrolyten setzen den Druck herab, auf Zusatz von Lipoidlösungsmitteln steigt er an. Den Viscositätskoeffizienten der gleichen Lösungen fand Thomas zu 0,013 –0,015. Auch hier treten durch Salze Abnahmen, durch Lipoidsolvenzien Erhöhungen ein. Eine Erhöhung der Viscosität durch Narkotica hatten schon früher Handowsky und Wagner[6]) gefunden. Bei diesen handelt es sich meist um lipoidlösende Substanzen. Der viscositätsmindernden Eigenschaft der Narkotica könnte eine gewisse Bedeutung für die physikalisch-chemische Interpretation der Narkose zukommen.

Beim Erwärmen auf etwa 60° wird Lecithin flüssig und zersetzt sich oberhalb 110° unter Hinterlassung einer braunen Masse. Es bildet flüssige Krystalle[7]).

---

[1]) Porges, O. u. O. Neubauer: Physikalisch-chemische Untersuchungen. Biochem. Zeitschr. Bd. 7, S. 152. 1908.

[2]) Bechhold, H. u. Neuschloss: Ultrafiltrationsstudien an Lecithinsol. Kolloid-Zeitschr. Bd. 29, S. 81. 1921.

[3]) Feinschmidt, J.: Die Säureflockung von Lecithinen und Lecithineiweißgemischen. Biochem. Zeitschr. Bd. 38, S. 244. 1912.

[4]) Loewe, S.: Zur physikalischen Chemie der Lipoide. Biochem. Zeitschr. Bd. 42, S. 190, 205 u. 207. 1912 u. S. 127 u. 231. 1922.

[5]) Thomas, A.: A study of the effect of certain electrolytes and Lipoid solvents upon the osmotic pressures and viscosities of Lecithin suspensions. Journ. of biol. chem. Bd. 23, S. 359. 1915.

[6]) Handowsky, H. u. R. Wagner: Über einige physikalisch-chemische Eigenschaften von Lecithinemulsionen. Biochem. Zeitschr. Bd. 31, S. 32. 1911.

[7]) Lehmann: Flüssige Krystalle. Verhandl. d. dtsch. physikal. Ges. Bd. 10, S. 321. 1908. Flüssige Krystalle und Biologie. Biochem. Zeitschr. Bd. 63, S. 81. 1914.

Die Myelinformen, die in Berührung mit Wasser oder besser mit verdünntem Ammoniak entstehen, sind besonders wasserreiche flüssige Krystalle, deren Achse überall radial zur Zylinderachse steht.

Die Oberflächenspannung von Wasser gegen Luft wird durch Lecithin, das auch seinerseits eine sehr niedrige Grenzflächenspannung gegen Wasser hat, stark erniedrigt[1]). Es ist gut adsorbierbar und kann unter Umständen als Schutzkolloid dienen. In seinen Adsorptionsverbindungen mit Eiweiß und mit Albumosen ist das Lecithin der lösenden Wirkung organischer Flüssigkeiten weitgehend entzogen. Die Albumosen-Lecithinkomplexe lösen sich nicht in Alkohol oder Chloroform, wohl aber in einem Gemisch beider[2]).

Lecithin ist optisch aktiv, und zwar dreht es die Ebene des polarisierten Lichtes um $(\alpha)_D = 11{,}3-11{,}4^\circ$ nach rechts[3]). Die neuerdings dargestellten ganz reinen Lecithinpräparate sind anscheinend optisch noch nicht untersucht. Die optische Aktivität des Lecithins beruht auf der Asymmetrie des mittleren Kohlenstoffatoms im Glycerin. Sollten sich die oben wiedergegebenen Beobachtungen von Fourneau und Piettre und von Bailly bestätigen, nach denen aus Lecithin eine inaktive Glycerinphosphorsäure bzw. als deren Oxydationsprodukt Dioxyaceton erhalten wird, so könnte die Asymmetrie nur noch auf der Verschiedenheit der substituierenden Fettsäuren beruhen. Lecithin scheint sich leicht zu racemisieren. Die Umwandlung soll schon bei der heißen Extraktion beginnen und bei 5stündigem Erhitzen der 5proz. alkoholischen Lösung vollständig werden[4]).

Lecithin bildet Verbindungen mit Säuren, Basen und Salzen. Die Verbindungen mit Citronen- und Glycerinphosphorsäure sollen eine höhere Beständigkeit besitzen. Thudichum erwähnt auch Verbindungen mit Kali und mit Silber, ohne sie näher zu beschreiben.

Verbindungen mit Alkalisalzen anorganischer und organischer Säuren, mit Sublimat und verschiedenen Glucosiden, sind von Bing und Henriquez[5]) dargestellt worden, aber wohl nur zum Teil als chemische Verbindungen aufzufassen[6]), obgleich in ihnen die Löslichkeitseigenschaften der Ausgangskörper vollständig verdeckt waren.

Besser definiert sind die von Nerking dargestellten Verbindungen mit Chlorcalcium und Chlormagnesium[7]).

Von besonderer Bedeutung für die Analyse und Darstellung der Lecithine sind die Doppelverbindungen mit Schwermetallsalzen. In wässerig-alkoholischen Lösungen des Lecithins erzeugen fast alle Schwermetallsalze Niederschläge. Besonders gut untersucht sind die mit Chlorcadmium, Platinchlorid und mit Molybdänsalzen entstehenden. Die Verbindungen mit Quecksilber- und Platinchlorid sind löslich in Äther, schwerlöslich in Alkohol; die Cadmiumverbindung ist in beiden Lösungsmitteln schwerlöslich, kann aber nach Willstaetter und

[1]) Traube, J.: Haftdruck und Lipoidtheorie. Biochem. Zeitschr. Bd. 54, S. 305. 1913; Kolloidchem. Beih. 1913.

[2]) Michaelis: Zur Theorie der Schutzkolloide. Biochem. Zeitschr. Bd. 2, S. 251. 1906. — Rona, M.: Über die Löslichkeitsverhältnisse von Albumosen usw. Ebenda Bd. 4, S. 1. 1907.

[3]) Ulpiani, C.: Attivita ottica della lecithina. Gazzetta chimica Italiana 31 Bd. 2, S. 47. 1901.

[4]) Mayer, P.: Über die optischen Antipoden des natürlichen Lecithins. Biochem. Zeitschr. Bd. 1, S. 39. 1906.

[5]) Bing, H. I.: Über Lecithinverbindungen. Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 11, S. 166. 1901.

[6]) Löwe: Zur physikalischen Chemie der Lipoide. Biochem. Zeitschr. Bd. 42, S. 190. 1912.

[7]) Nerking: Zur Methodik der Lecithinbestimmung. Biochem. Zeitschr. Bd. 23, S. 262. 1910.

Lüdecke aus einem Gemisch von 1 Teil Essigester, 0,4 Teilen Alkohol und 0,1 Teil Wasser umkrystallisiert werden. Alle Schwermetallfällungen sind selbst bei schonendem Vorgehen gefährlich für das Lecithin. Auch beim Umkrystallisieren solcher Verbindungen erfährt die Zusammensetzung jedesmal eine Änderung.

Lecithin ist vermöge seines Gehaltes an ungesättigten Fettsäuren in hohem Maße autoxydabel. Es geht an der Luft in dunkelbraune Massen über, wobei sich die physikalischen Eigenschaften stark verändern. Schwermetallsalze beschleunigen die Autoxydation. Die Oxydationsprodukte weisen in ihren färberischen Eigenschaften und ihrer äußeren Erscheinung einige Ähnlichkeit mit den unter dem Namen Lipofuscine beschriebenen Pigmenten auf, an deren Bildung außer den Phosphatiden noch der Blutfarbstoff beteiligt ist[1]).

Ebenfalls kraft seines Gehalts an ungesättigten Fettsäuren addiert das Lecithin Wasserstoff und Halogene. In wässerig-alkoholischer Lösung wird es durch Wasserstoff glatt zu dem gesättigten Hydrolecithin (Hydrocithin) hydriert[2]), das sich aus Aceton-Chloroform als krystallinisch-körnige Masse ausscheidet. Unter dem Mikroskop zeigt es Würfelformen, aus Alkohol kommt es in makroskopischen, derben Krystallen heraus. In allen Lösungsmitteln, außer Chloroform, ist es schwerer löslich, als Lecithin selber. Es enthält u. a. ein Distearyllecithin[3]). Die optische Aktivität beträgt $(\alpha)_D = +5{,}6°$ bei 20°.

Bromiertes Lecithin ist zu technischen Zwecken dargestellt und neuerdings von Levene und Rolf[4]) genau untersucht worden. Der Additionsfähigkeit für Jod bedient man sich zur Feststellung des Gehalts an ungesättigten Fettsäuren. Die Jodzahl des Eilecithins fand Levene zu 30 bis 54, Rollett zu 69, Thierfelder und Stern zu 49, die des Gehirnlecithins Levene zu 59—84, die des Herzlecithins Erlandsen zu 100.

Die Aufspaltung des Lecithins in seine Bausteine bewirkt Mac Lean durch 4stündiges Erhitzen mit der 50fachen Menge 10proz. Schwefelsäure im Wasserbade[5]), Moruzzi durch ebensolche Behandlung mit methylalkoholischer Barytlösung[6]). Die Spaltung mit Säuren in alkoholischer Lösung (Alkoholyse), die zur Gewinnung der Säuren in Form ihrer Ester führt ist zuerst von Rollett angewendet und von Fourneau und Piettre durchgebildet worden[7]). Alle Bausteine werden bei diesem Verfahren in einer Ausbeute von ca. 90% erhalten.

Versuche, das Lecithin aus seinen kleinsten Bausteinen synthetisch zu gewinnen, haben noch nicht zum vollen Erfolg geführt. Hundeshagen[8]) erhielt bei der Einwirkung von Cholincarbonat auf Distearinphosphorsäure nur eine salzartige Bindung, nicht den Cholinester der Phosphorsäure. Auch hat sich inzwischen ergeben, daß das Distearin von Berthelot, von dem er ausging, die aa-Verbindung ist, so daß im günstigen Fall nur ein Isomeres des Lecithins hätte entstehen können.

[1]) Hueck: Pigmentstudien. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 54. 1912.

[2]) Paal, C. u. H. Öhme: Die Hydrogenisation des Eilecithins. Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 46, S. 1297. 1913.

[3]) Ritter, F.: Zur Kenntnis des Hydrolecithins. Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 47, S. 530. 1914.

[4]) Levene, P. A. u. J. Rolf: Bromolecithine. Journ. of biol. chem. Bd. 65, S. 549. 1925; Bd. 67, S. 659. 1926.

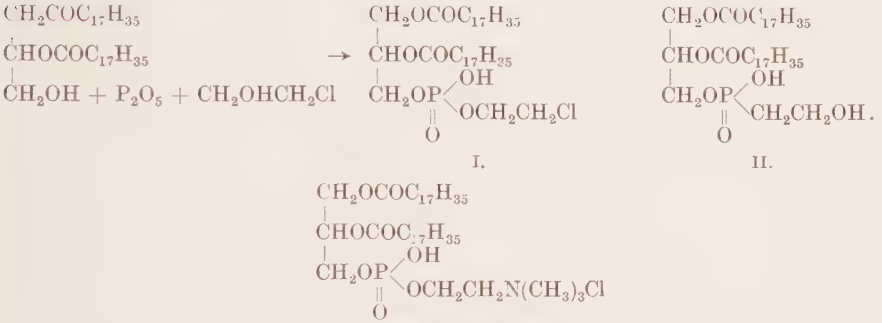
[5]) Mac Lean, H.: Weitere Versuche zur quantitativen Gewinnung von Cholin aus Lecithin. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 55, S. 360. 1908.

[6]) Moruzzi, G.: Versuche zur quantitativen Gewinnung von Cholin und Lecithin. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 55, S. 352. 1908.

[7]) Rollett, A.: Zur Alkoholyse des Lecithins. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 61, S. 210. 1909. — Fourneau, A. u. M. M. Piettre: Analyse des lipoides complexes par alcoolyse. Bull. de la soc. de chim. biol. Bd. (4) 11, S. 805. 1912.

[8]) Hundeshagen, F.: Zur Synthese des Lecithins. Journ. f. prakt. Chemie Bd. (2) 28, S. 219. 1883.

Ein gangbarer Weg ergab sich aus den Arbeiten Langhelds über die Anlagerung von Alkoholen an die Ester der Metaphosphorsäure[1]). Äthylphosphat lagert sich mit Glykolchlorhydrin zu Äthyl-Chloräthylphosphat zusammen, dessen Chlor sich durch Trimethylamin ersetzen läßt. Das entstehende Produkt enthält das Cholin in Esterbindung. Die Umsetzung mit Distearin hat Langheld nicht versucht, dagegen haben Grün und Kade[2]) in Anlehnung an seine Versuche Distearin gleichzeitig mit Phosphorpentoxyd und Glykolchlorhydrin behandelt. Dieses reagierte zum Teil mit seiner Oxygruppe, zum Teil mit seinem Chloratom, so daß nebeneinander ein Chloräthyl- (I) und ein Oxäthylester (II) entstanden. Durch Thionylchlorid ließ sich der letztere in den gechlorten Ester und damit das ganze Reaktionsgemisch in einen einheitlichen Körper umwandeln. Bei der Umsetzung mit Trimethylamin wurde zuerst ein Salz erhalten, das sich zum Chlorid des Lecithins umlagern ließ. Dieser Körper lieferte bei der Zersetzung mit Silberoxyd ein Produkt, das zwar nicht mehr analysiert werden konnte, seinen Eigenschaften nach aber anscheinend mit Lecithin identisch war.



Chlorid des Lecithins.

Vom Lysolecithin, einem Gemisch von Monostearyl- und Monopalmitylecithin aus, haben Levene und Rolf[3]) die Synthese verschiedener Säurederivate durchgeführt, unter denen sich die Ölsäureverbindung befindet. Zu ihrer Gewinnung wurde das Lysolecithin mit Ölsäureanhydrid und Natriumacetat während 90 Minuten bei 80° zusammengeschmolzen, der Rückstand mit Äther ausgelaugt und das gelöste Lecithin als Chloreadmiumverbindung gefällt. Durch Zersetzung der Verbindung mit Hilfe von methylalkoholischem Ammoniak wurde ein Lecithinpräparat erhalten, das ein Gemisch von Stearyl-Oleyllecithin und Palmityloleyllecithin ist und in seinen Eigenschaften zwischen dem gewöhnlichen und dem Hydrocithin steht. Es ist eine weiße, hygroskopische Substanz von der Konsistenz weichen Wachses und krystallähnlichem Habitus. Sie schmilzt zwischen 50 und 100° und zersetzt sich oberhalb 200° unter Gasentbindung. In reiner Form zeigt sie keine hämolytische Wirkung.

Kephalin. Das Kephalin ist ein Monaminomonophosphatid, das sich vom Lecithin nur durch die Natur seiner Base — es enthält Aminoäthylalkohol — unterscheidet. Auch in seinem Verhalten ist es diesem so ähnlich, daß die Darstellung von kephalinfreiem Lecithin erst in letzter Zeit, die von ganz lecithinfreiem Kephalin anscheinend überhaupt noch nicht gelungen ist. Die Isolierung

[1]) Langheld, R.: Über Versuche zur Darstellung den Lecithinen verwandter Körper. Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 44, S. 2076. 1911.

[2]) Grün, A. u. F. Kade: Zur Synthese des Lecithins. Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 45, S. 3358. 1912.

[3]) Levene, P. A. u. I. Rolf: Synthetic lecithins. Journ. of biol. chem. Bd. 60, S. 859. 1924.

des Kephalins ist indessen durch seine Schwerlöslichkeit in Alkohol einigermaßen erleichtert, durch die es auch von Thudichum gefunden wurde.

Zur Darstellung von Kephalin gibt Parnas[1]) folgendes Verfahren an: Feinverteilte Gehirnmasse wird mit Aceton entwässert, schnell und schonend getrocknet und dann mehrfach mit Petroläther unter tagelangem Schütteln extrahiert. Beim Zentrifugieren fallen infolge der Abkühlung Cerebroside aus und können durch Abkühlung entfernt werden. Durch Zusatz von neuem Petroläther und Absaugen im Vakuum ohne Heizung wird ihre Abscheidung vollendet und aus dem Rückstand das Kephalin durch Zusatz von Alkohol gefällt. Die Reinigung geschieht durch mehrfaches Lösen in Äther und Ausfällen mit Alkohol.

Levene und Rolf[2]) benutzen als Extraktionsmittel für das entwässerte Gehirn Äther mit 5proz. Wassergehalt, schlagen die Cerebroside durch Abkühlen auf 0° nieder und fällen das Filtrat fraktioniert mit Alkohol, wobei der Aminostickstoffgehalt als Wegweiser dient.

Zur weiteren Reinigung lösen Levene und Ingvaldsen[3]) das Kephalin in Eisessig, aus dem das Cholesterin auskrystallisiert und lassen das Filtrat mit 10 Teilen Alkohol versetzt bei 0° stehen, der entstandene Niederschlag wird entfernt und das Filtrat, das das Kephalin enthält, im Vakuum von Alkohol befreit. Der Rückstand wird mit Wasser emulgiert und mit Aceton das Kephalin gefällt. Noch reiner wird das Kephalin, wenn man es nochmals in Äther löst, und durch Eingießen in ein großes Volumen Alkohol fällt.

Kephalin ist in reinem Zustande eine weiße, bröckelige Masse, die sich leicht pulverisieren läßt. Es krystallisiert nicht, kommt aber aus Äther beim Abkühlen in doppelbrechenden Tröpfchen heraus. Es löst sich in feuchtem, nicht aber in absolutem Äther, in Chloroform, Benzol, Petroläther und Schwefelkohlenstoff, in Essigester erst beim Erwärmen. In Aceton und Alkohol ist es unlöslich, erlangt aber durch Behandlung mit Salzsäure eine gewisse Alkohollöslichkeit, die in Berührung mit Aceton wieder verloren geht[4]). Mit Wasser bildet es Emulsionen, die allmählich in kolloidale Lösungen übergehen. Durch kleine Säuremengen werden diese ausgeflockt.

Reines Kephalin schmilzt bei 174°.

Kephalin zieht an der Luft Wasser an und spaltet mit diesem, leichter in Berührung mit Säuren oder Alkalien, einen Teil seiner Base und seines Säuregehaltes ab. Infolgedessen wird der Kohlenstoff- und Wasserstoffgehalt immer zu niedrig gefunden. Die vollständige Hydrolyse ist indessen nicht leicht zu bewerkstelligen. Gleich dem Lecithin ist es gegen den Luftsauerstoff sehr empfindlich.

Kephalin enthält immer Asche, in der Calcium, Kalium und Spuren von Magnesium nachweisbar sind. Der Aschegehalt beeinflußt das Verhalten des Kephalins in verschiedener Richtung. Seine ätherischen Lösungen z. B. zeigen eine Fluorescenz, die beim Schütteln mit Salzsäure verschwindet, um beim Zusatz von Kalkwasser wiederzukehren, die also anscheinend durch den Kalkgehalt bedingt ist.

Die Aufspaltung des Kephalins in seine Bausteine hat Parnas durch Behandlung mit gesättigter Barytlösung bei 110° im Autoklaven eingeleitet und, da sie nicht vollständig wurde, mit 2,5proz. Natronlauge zu Ende geführt[1]).

[1]) Parnas, J.: Über Kephalin. Biochem. Zeitschr. Bd. 22, S. 411. 1909.

[2]) Levene, P. A. u. I. Rolf: Unsaturated fatty acids of brain cephalins. Journ. of biol. chem. Bd. 54, S. 91. 1922.

[3]) Levene, P. A. u. V. Ingvaldsen: Unsaturated lipoids of the liver. Journ. of biol. chem. Bd. 43, S. 359. 1920.

[4]) Fränkel, S. u. Neubauer: Über Kephalin. Biochem. Zeitschr. Bd. 21, S. 320. 1909.

Auf saurem Wege hat Baumann[1]) das Kephalin hydrolysiert, indem er eine Lösung von 50 g Kephalin in 300 ccm Wasser mit 150 g Schwefelsäure in 650 ccm Wasser 30 Stunden im Kohlensäurestrom auf 60° erhitzte.

Die Produkte der Hydrolyse sind Phosphorsäure, Aminoäthylalkohol, Glycerin und Fettsäuren, bei milder Hydrolyse Glycerinphosphorsäure, die mit der aus Lecithin gewonnenen identisch ist[2]).

Der *Aminoäthylalkohol* (Colamin) ist zuerst von Trier[3]) als Baustein pflanzlicher Phosphatide festgestellt und von Parnas und seinen Schülern Baumann und Renall[4]) als Base des Kephalins erkannt worden. Er ist ein farbloses, stark alkalisch reagierendes Öl, das sich mit Wasser und Alkohol in jedem Verhältnis mischt und auch in Äther einigermaßen löslich ist. Seine Aminogruppe ist durch salpetrige Säure abspaltbar und dadurch auch im Kephalin nachzuweisen (Unterschied von Lecithin). Der Aminoäthylalkohol bildet ein schwerlösliches Pikrolonat, das sich zur quantitativen Abscheidung eignet und Doppelsalze mit Gold- und Platinchlorid. Seine Salze werden zum Unterschiede von denen des Cholins durch Verreiben mit Kalk zersetzt, ein Verhalten, auf das Thierfelder und Schultze[5]) ein Verfahren zur Trennung beider Basen gründeten.

Die Fettsäurefraktion des Kephalins ist nur schwer stickstofffrei zu erhalten, da in Gegenwart von Fettsäuren Colamin reichlich in Äther geht. Es sollen sich sogar salzartige Verbindungen der Base mit den Fettsäuren bilden. Die ätherischen Lösungen nehmen Anilinfarben auf und es hat danach den Anschein, daß das eigenartig färberische Verhalten des Kephalins durch seinen Colamingehalt bedingt ist[6]).

Von gesättigten Fettsäuren ist nur die Stearinsäure mit Sicherheit festgestellt worden[7]). Daneben finden sich ungesättigte Säuren, und zwar Ölsäure und eine andere Säure, die von Thudichum als besondere „Kephalinsäure", von Parnas als Linolsäure, von Levene und Rolf als Arachidonsäure $C_{20}H_{32}O_2$ angesprochen wird.

Die Natur der aus Kephalin erhaltenen Bausteine weist auf einen dem Lecithin ähnlichen Aufbau des Phosphatids hin, indessen sind aus Kephalin noch nicht die von der Theorie verlangten Ausbeuten an den einzelnen Bausteinen erhalten worden. Levene und West konnten jedoch aus einem Hydrolecithinpräparat eine Fraktion isolieren, die den gesamten Stickstoff in primärer Form enthielt und bei der Hydrolyse die theoretischen Ausbeuten an den Spaltstücken ergab[8]).

Dem reinen Kephalin kommt danach die Formel $C_{41}H_{80}NPO_8$ zu, die einem Molekulargewicht von 745 entspricht und 65,81% C, 11,05% H, 1,87% N und 4,15% P verlangt. Diesen Zahlen sind manche Analysen Levenes schon recht nahegekommen.

[1]) Baumann: Über den stickstoffhaltigen Bestandteil des Kephalins. Biochem. Zeitschr. Bd. 54, S. 30. 1913.

[2]) Levene, P. J. u. C. West: Brain cephalin. Journ. of biol. chem. Bd. 35, S. 285. 1919.

[3]) Trier, G.: Aminoäthylalkohol, ein Produkt der Hydrolyse von Lecithin aus Bohnensamen. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 73, S. 383. 1911.

[4]) Baumann: Zitiert bei M. H. Renall: Über den stickstoffhaltigen Bestandteil des Kephalins. Biochem. Zeitschr. Bd. 55, S. 296. 1913.

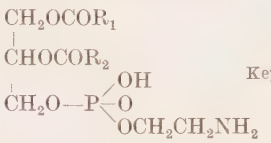
[5]) Thierfelder, H. u. O. Schulze: Ein neues Verfahren zur Abtrennung von Aminoäthanol aus Phosphatidhydrolysaten. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 96, S. 296. 1915. — Levene, P. J. u. T. Ingvaldsen: The estimation of aminoethanol and choline. Journ. of biol. chem. Bd. 43, S. 35. 1920.

[6]) Koganei, R.: On fatty acids obtained from cephalin. Biochem. journ. Bd. 2, S. 499 u. Bd. 3, S. 15. 1923.

[7]) Parnas: Zitiert auf S. 178. — Levene, P. J. u. Ida Rolf: Unsaturated fatty acids of brain cephalin. Journ. of biol. chem. Bd. 51, S. 91. 1922.

[8]) Levene, P. A. u. C. J. West: Hydrolecithin and its relation to the constitution of cephalin. Journ. of biol. chem. Bd. 33, S. 111. 1918; Bd. 35, S. 285. 1918.

In Gegenwart von kolloidalem Palladium nimmt das Kephalin Wasserstoff auf und geht in eine gesättigte Verbindung über, die noch optisch aktiv ist und von ihren Entdeckern Levene und West als Distearylkephalin angesehen wurde. (Inzwischen ist die Arachidonsäure im Kephalin festgestellt worden.) Auch im Kephalin muß also die Phosphorsäure an einem primären Hydroxyl des Glycerins stehen. Da Beobachtungen über ein isomeres Kephalin noch nicht vorliegen, kann seine Struktur ohne Rücksicht auf die Stellung der Fettsäuren einstweilen durch folgende Formel wiedergegeben werden:



Kephalin.

Kephalin wird aus wässerigen Lösungen durch Bleiacetat und Ammoniak als Bleisalz gefällt. Es bildet ferner Doppelsalze mit Platin- und Cadmiumchlorid. Diese sind weniger gut charakterisiert als die entsprechenden des Lecithins und durch ihre Ätherlöslichkeit von den Lecithinverbindungen zu trennen.

In Chloroformlösung lagert das Kephalin Phenyl- und Naphthylisocyanat an und bildet mit ihnen die entsprechenden Ureidoverbindungen. Das Phenylureidokephalin ist zur gesättigten Verbindung reduziert worden, die noch den amorphen Habitus des Kephalins zeigt[1]).

Kephalin begleitet das Lecithin in allen seinen natürlichen Vorkommen und findet sich deshalb in den gewöhnlichen Lecithinpräparaten in Mengen bis zu 50%. Als Bestandteil des Gehirns tritt es sogar vor dem Lecithin stark in den Vordergrund. In reinem Zustand dargestellt wurde es ferner aus Leber[2]), Nebennierenrinde[3]) und Tuberkelbacillen[4]), in denen es die Säurefestigkeit der Färbungen verursachen soll.

Sphingomyelin. Das Sphingomyelin, das einzige sicher beglaubigte Diaminomonophosphatid, wurde zuerst von Thudichum aus Gehirn isoliert[5]). Im Gegensatz zu den bisher genannten Phosphatiden bildet es eine weiße beständige, krystallinische Masse. Trotzdem ist seine Reindarstellung, insbesondere die Trennung von den Cerebrosiden, keine einfache Aufgabe.

Sphingomyelin scheint gleich den anderen Phosphatiden ein allgemein verbreiteter Zellbaustein zu sein. Nachdem schon 1907 Stern und Thierfelder[6]) aus Eigelb, 1912 und 1913 Mac Lean[7]) aus Pferdeniere und Ochsenherz Substanzen erhalten hatten, die mit dem Sphingomyelin in Verbindung gebracht wurden, stellte 1916 Levene das Phosphatid in reinem Zustande aus Niere, Leber und Eidotter dar[8]).

Als cerebrosidhaltiges Sphingomyelin wurde von Rosenheim und Mac Lean[9]) das früher von Dunham aus Pferdeniere gewonnene angebliche Triaminomono-

[1]) Levene, P. A. u. C. J. West: Cephalin IV. Phenyl- and Naphthylureidocephalin. Journ. of biol. chem. Bd. 25, S. 517. 1916.

[2]) Frank: Über das Vorkommen von Kephalin in der Leber. Biochem. Zeitschr. Bd. 50, S. 273. 1913.

[3]) Wagner, R.: Über Nebennierenkephalin. Biochem. Zeitschr. Bd. 64, S. 72. 1914.

[4]) Koganei, R.: Studies on fatty substances of tubercle bacilli. Journ. of biochemistry Bd. 1, S. 353. 1922.

[5]) Thudichum, J. L. W.: On further researches on the cemical constitution of the brain. XII. Annual rep. of the local government Bond. Suppl.-Bd. 22. 1883.

[6]) Stern, M. u. H. Thierfelder: Über die Phosphatide des Eigelbs. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 53, S. 370. 1907.

[7]) Mac Lean, H.: The phosphatides of the kidney. Biochem. journ. Bd. 6, S. 333. 1912.

[8]) Mac Lean, H.: Die Phosphatide des Herzens. Biochem. Zeitschr. Bd. 57, S. 132. 1913.

[9]) Levene, P. A.: Sphingomyelin. Journ. of biol. chem. Bd. 24, S. 69. 1916.

phosphatid Carnaubon erwiesen, das Galaktose und Carnaubasäure enthalten sollte[1]). Auch ein von Fränkel und Offer[2]) aus Pferdepankreas erhaltenes Diaminomonophosphatid sowie das Apomyelin und Amidomyelin von Thudichum sind nach Ansicht von Mac Lean[3]) mit Cerebrosiden verunreinigtes Sphingomyelin gewesen, da sie alle bei der Hydrolyse reduzierende Substanz lieferten.

Zur Darstellung von Sphingomyelin geht man von dem weißen Niederschlag aus, der sich abscheidet, wenn man alkoholische Auszüge von Gehirnsubstanz der Abkühlung überläßt. Die Zerlegung dieses Niederschlages gelingt am besten mit Hilfe des von Rosenheim und Tebb zuerst benutzten Pyridins. Nach den eingehenden Vorschriften von Levene (l. c.) wird der Niederschlag erschöpfend mit Äther und Aceton extrahiert und dann in heißem technischem Pyridin gelöst. Der sich ausscheidende Niederschlag wird in Eisessig gelöst, aus dem sich Verunreinigungen abscheiden, während das Sphingomyelin in Lösung bleibt. Nach dem Einengen der Lösung wird es durch Aceton gefällt, in einer Mischung von 5 Teilen Petroläther und 1 Teil Alkohol gelöst und dann 98proz. Alkohol zugesetzt, solange eine Fällung erfolgt. Nach dem Stehen bei 0° über Nacht wird filtriert und das Filtrat mit Aceton gefällt. Durch zahlreiche Krystallisationen aus Chloroformpyridin, zuerst bei gewöhnlicher Temperatur, dann bei 30°, schließlich bei 37° erreicht man, daß das Sphingomyelin so vollständig von Cerebrosiden befreit wird, daß der Galaktosenachweis mit Orcin und Kupferacetat negativ wird.

Sphingomyelin krystallisiert in dünnen Platten oder Nadeln, die sich häufig zu Rosetten zusammenschließen. In trocknem Zustand stellt es ein weißes Pulver von wachsartiger Konsistenz dar. Beim Erhitzen schmilzt es zu einer trüben Flüssigkeit, in der man die flüssig-krystallinische Phase zu sehen hat und die sich bei 182–185° klärt. Es ist optisch aktiv und dreht die Ebene des polarisierten Lichtes in 8proz. Lösung in Chloroform-Methylalkohol 1 : 1 um + 7,5 bis + 8,2° bei 25° (Levene). Ein Präparat aus Niere war etwas stärker aktiv. Die Jodzahl beträgt nach Stern und Thierfelder 34,3.

Sphingomyelin verbindet sich mit Platin- und mit Cadmiumchlorid und kann aus seinen Lösungen auch durch Bleiacetat niedergeschlagen werden. Mit Wasser quillt es zu einer kleisterartigen Masse, aus der es durch Aceton wieder ausgefällt wird. Aus Alkohol kommt es beim Abkühlen der Lösung größtenteils krystallisiert wieder heraus, in Äther ist es fast unlöslich, leicht dagegen in heißem Chloroform, in Benzol, Petroläther und Eisessig.

Die Bausteine des Sphingomyelins sind Phosphorsäure, die Basen Cholin und Sphingosin und ein Fettsäuremolekül. Die Hydrolyse erfolgt durch 24stündiges Erhitzen mit der 15fachen Menge 3proz. Schwefelsäure. Danach findet man das Cholin als Sulfat gelöst, während die Fettsäuren und das Sulfat des Sphingosins ausfallen. Die Fettsäuren werden in das Barytsalz übergeführt und aus diesem das Sphingosinsulfat mit Aceton ausgewaschen.

Das Cholin wird schon bei gelinder Hydrolyse mit Baryt abgespalten, während die anderen Bausteine unter diesen Umständen ihren Zusammenhang behalten.

Das Sphingosin $C_{17}H_{35}NO_2$ ist eine primäre Dioxybase, deren Vorkommen auf das Tierreich beschränkt zu sein scheint. Es wurde von Thudichum ent-

[1]) Dunham, E. K. u. C. A. Jacobsohn: Über Carnaubon. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 64, S. 303. 1910.

[2]) Fränkel, S. u. T. R. Offer: Über die Phosphatide des Pferdepankreas. Biochem. Zeitschr. Bd. 26, S. 53. 1910.

[3]) Mac Lean, H.: Lecithin and allied substa ces. S. 62. London 1918.

deckt; Thierfelder erkannte es als einsäurige Base[1]), Levene und Jacobs stellten die primäre Natur durch Abspaltung der Aminogruppe mittels salpetriger Säure fest[2]) und Thierfelder mit Riesser und Thomas[3]) erkannten durch Darstellung des Triacetylderivats die Hydroxylnatur der beiden Sauerstoffatome.

In Gegenwart von kolloidalem Palladium addiert das Sphingosin 2 Atome Wasserstoff und erweist sich dadurch als einfach ungesättigte Verbindung. Bei vorsichtiger Oxydation mit Chromsäure wird das Molekül an der Stelle dieser doppelten Bindung gespalten und normale Tridecylsäure $C_{13}H_{26}O_2$ gebildet[4]), während Dihydrosphingosin unter den gleichen Umständen die ebenfalls normale Pentadecylsäure liefert[5]). Auch der Rest der Kette besitzt normale Struktur, da bei durchgreifender Reduktion normales Heptadekan entsteht[6]).

Die Substituenten stehen in ununterbrochener Reihenfolge an den drei ersten Kohlenstoffatomen (Levene und West: l. c.), indessen ist ihre Reihenfolge und die Konfiguration der beiden asymmetrischen Kohlenstoffatome noch nicht geklärt.

Unter diesem Vorbehalt gibt Levene die folgende Strukturformel für das Sphingosin

$$CH_3(CH_2)_{11}CH : CHCHOHCHOHCH_2NH_2.$$

Sphingosin schmilzt bei 87—89°. Seine Salze mit Schwefel-, Pikrin- und Pikrolonsäure sind beständig, zur Analyse eignet sich aber nur das Sulfat, da die anderen Salze zu löslich sind. In Chloroformlösung addiert das Sphingosin 2 Atome Brom, durch Wasserstoff in Gegenwart von Palladium wird es, wie oben erwähnt, reduziert. Das Dihydrosphingosin bildet Salze mit den gleichen Säuren, wie das Sphingosin, unter denen das Sulfat viel schwerer löslich in Chloroform und Alkohol ist wie das des Sphingosins. Das Pikrat schmilzt bei 81—88°, das Pikrolonat bei 120—121°. Bei der Einwirkung von salpetriger Säure entsteht ein dreisäuriger Alkohol vom Schmelzpunkt 54—56°.

Die aus Sphingomyelin erhaltene Fettsäure ist nach Levene ein Gemisch von Lignocerinsäure mit einer annähernd gleichen Menge einer niedriger schmelzenden Säure, anscheinend einer Oxystearinsäure. Da in jedem Molekül nur eine Fettsäure anzunehmen ist, scheint das Sphingomyelin ein Gemisch zweier durch ihre Säure unterschiedener Verbindungen zu sein. In der Tat liefern selbst reinste Präparate des Phosphatids etwas verschiedene und mit der Theorie nicht ganz übereinstimmende Analysenzahlen.

Über die Verknüpfung der einzelnen Bausteine des Sphingomyelins wissen wir, daß die Lignocerinsäure in die Aminogruppe des Sphingosins eingreift (Levene); Die Phosphorsäure dürfte mit einer der Hydroxylgruppen des Sphingosins esterartig verknüpft sein. Die leichte Abspaltung des Cholins legt die Vermutung nahe, daß es ebenfalls esterartig an die Phosphorsäure, nicht als Äther an die andere Hydroxylgruppe des Sphingosins gebunden ist. Aus diesen

---

[1]) Thierfelder, H.: Über das Cerebron. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 43, S. 21. 1904; Bd. 44, S. 366. 1905. — Kitagawa u. Thierfelder: Ebenda Bd. 49, S. 286. 1906.

[2]) Levene P. A. u. W. A. Jacobs: On sphingosin. Journ. of biol. chem. Bd. 11; Proceedings of the American society of biol. chem. XXIX. Ebenda S. 547. 1911.

[3]) Thierfelder, H. u. O. Riesser: Über das Cerebron. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 77, S. 508. — Thomas, K. u. H. Thierfelder: Über das Cerebron. Ebenda Bd. 77, S. 511. 1912.

[4]) Lapworth: A Oxydation of sphingosine. Journ. of the chem. soc. (London) Bd. 103, S. 29. 1913.

[5]) Levene, P. A. u. C. J. West: On sphingosin. Journ. of biol. chem. Bd. 16, S. 549; Bd. 18, S. 481. 1914.

[6]) Levene, P. A.: The phosphatides. Physiol. review Bd. 1, S. 349. 1921.

Erwägungen heraus hat Levene für das Sphingomyelin die folgende vorläufige Formel aufgestellt:

$$O = P\begin{cases} OC_{17}H_{32}(OH)NHCOC_{23}H_{47} & \text{(Lignocerinsäure)} \\ OH & \text{(Sphingosin)} \\ OCH_2CH_2N(CH_3)_3OH & \text{(Cholin)} \end{cases} \qquad \text{Sphingomyelin.}$$

Ein Sphingomyelin dieser Struktur müßte die empirische Formel $C_{46}H_{96}O_7N_2P$ das Molekulargewicht 819 und folgende prozentische Zusammensetzung besitzen: C = 67,48%, H = 11,61%, N = 3,42%, P = 3,79%. Ein Sphingomyelin, in dem die Fettsäure Oxystearinsäure wäre, verlangt C = 64,69%, H = 11,21%, N = 3,78% und P = 3,79%. Einem gleichmäßigen Gemisch beider Formen kamen die Zahlen am nächsten, die Levene bei der Analyse seiner reinsten Präparate von Sphingomyelin aus Gehirn erhielt. Dieser Annahme entsprach auch die Ausbeute an Fettsäuren und an Sphingosin.

4. Die Sterine.

Unter Sterinen versteht man hochmolekulare Substanzen der hydroaromatischen Reihe, die Alkoholfunktion besitzen und ursprünglich ungesättigt sind. Sie sind im Pflanzen- und Tierreich weit verbreitet (Phyto- bzw. Zoosterine). Mit den Fetten zeigen sie gewisse äußere Ähnlichkeiten, stehen aber auch in vielen Beziehungen in ausgesprochenem Gegensatz zu ihnen. Ihre Zurechnung zu den Lipoiden ist einmal durch ihre physikalischen, besonders die Löslichkeitseigenschaften, dann aber durch ihre physiologischen Beziehungen zu den anderen Gliedern dieses Komplexes gerechtfertigt, mit denen sie nach Ansicht mancher Forscher auch genetisch zusammenhängen.

a) Die Zoosterine.

Die Reihe der Zoosterine ist verhältnismäßig arm an Gliedern. Durch seine Verbreitung und physiologische Bedeutung hebt sich das Cholesterin vor allen anderen heraus. Es ist dementsprechend auch das am gründlichsten durchforschte Glied der Sterinreihe, der es den Namen gegeben hat. Neben ihm sind als einigermaßen gut charakterisiert zu nennen das Asteriasterin, Spongo- und Clionasterin.

Cholesterin. Das Cholesterin wurde 1775 von Conradi in menschlichen Gallensteinen aufgefunden und im Anfang des 19. Jahrhunderts von Chevreul genauer untersucht, der ihm auch nach seinem Vorkommen in der Galle ($\chi o\lambda\acute{\eta}$) und seiner fettähnlichen Beschaffenheit den Namen gab.

Cholesterin ist ein farb- und geruchloser Körper, der sich in den verschiedensten organischen Lösungsmitteln leicht löst und beim Erkalten in schönen Krystallen wieder ausgeschieden wird. In Wasser, Alkalien und Säuren ist es nicht löslich, läßt sich jedoch in kolloidale Lösung bringen, z. B. wenn man seine Lösung in Aceton in kleinen Portionen in Wasser gießt. Von Seifenlösungen werden kleine Mengen von Cholesterin aufgenommen, mit gallensauren Salzen bildet es lösliche Choleinsäuresalze[1]), ein Verhalten, das für seine Resorption und Rückresorption aus dem Darme von größter Bedeutung ist.

Von den organischen Lösungsmitteln nehmen Äther, Chloroform, Benzol, Essigester und Schwefelkohlenstoff reichliche, Äthyl- und Methylalkohol, Aceton und Petroläther geringere Mengen von Cholesterin auf. Aus trocknen Lösungen scheiden sich feine Nadeln vom Schmelzpunkt P. 148,5° aus, aus 95 proz. Alkohol dünne, rhombische Täfelchen, die häufig dachziegelartig übereinander gelagert sind

[1]) Gérard: Solubilité de la cholestérine dans quelques éléments de la bile. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 58. 1905. — Wieland, H. u. Sorge: Zur Kenntnis der Choleinsäure. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 97, S. 1. 1916.

und 1 Mol. Krystallwasser enthalten. Aus Eisessig krystallisieren lange Nadeln mit 1 Mol. Essigsäure.

Unter gewöhnlichem Druck erhitzt, zeigt das Cholesterin Neigung, zu sublimieren. Bei etwa 360° siedet es unter Zersetzung. Unter vermindertem Druck soll es unzersetzt destilliert werden können.

Das spezifische Gewicht des Cholesterins beträgt 1,046, die molekulare Verbrennungswärme bei konstantem Volumen 3836,4 Cal. Cholesterin ist linksdrehend und zwar beträgt die spezifische Drehung, die von der Konzentration der verwendeten Lösungen verhältnismäßig wenig abhängig ist, $[\alpha]_D^{15} = -29{,}92°$ in 4,6% ätherischer Lösung.

Wasserfreies Cholesterin besitzt die Formel $C_{27}H_{46}O$, die einem Molekulargewicht von 386,35 entspricht und 83,86% C, 12,00% H verlangt. Der Sauerstoff besitzt die Funktion eines sekundären alkoholischen Hydroxyls; mit den üblichen Methoden ist eine Doppelbindung nachweisbar. Zusammen mit der Zahl der Wasserstoffatome führt diese Tatsache zu dem Schluß, daß das Cholesterinmolekül 4 Ringsysteme enthalten muß.

Als Alkohol bildet das Cholesterin Ester mit Mineral- und organischen Säuren. Seit diese zum ersten Male von Berthelot 1856 beobachtet wurden, sind die Derivate fast aller wichtigeren Säuren dargestellt worden. Viele von ihnen zeigen die Fähigkeit, flüssige Krystalle zu bilden, ein Phänomen, das hier zum ersten Male beobachtet wurde. Fettsäureester des Cholesterins finden sich im normalen Blutplasma sowie in normalen und pathologisch veränderten Geweben, in denen sie mit Hilfe ihrer Doppelbrechung nachgewiesen werden können. Aus Blutserum von Hund, Schwein, Rind oder Pferd wurden die Cholesterinester der Palmitin- und Ölsäure von Hürthle[1]) durch aufeinanderfolgende Ausschüttelung mit Alkohol und Alkoholäther erhalten.

Die wichtigsten Ester des Cholesterins sind die folgenden: Cholesterinacetat $C_{27}H_{45}OCOCH_3$, entsteht aus Cholesterin und Essigsäureanhydrid. Tafeln oder Nadeln vom Schmelzpunkt 114° aus Äther-Alkohol.

Cholesterinpalmitat, $C_{27}H_{45}OCOC_{15}H_{31}$. Kommt im Blutserum und in Geweben vor. Dargestellt wird es durch Erhitzen von Cholesterin mit 2 Mol. Palmitinsäure auf 200° während 3 Stunden. Blättchen vom Schmelzpunkt 78 bis 80°. $[\alpha]_D = -24{,}2°$.

Cholesterinstearat, $C_{27}H_{45}OCOC_{17}H_{35}$. Seine Isolierung aus Blutserum ist bis jetzt nicht gelungen, dagegen soll es sich in der Nebenniere finden. Es entsteht beim Erhitzen von trocknem Cholesterin mit Stearinsäure auf hohe Temperaturen. Weiße Blättchen vom Schmelzpunkt 82° aus Äther-Alkohol. Fast unlöslich in absolutem Alkohol.

Cholesterinoleat, $C_{27}H_{45}OCOC_{17}H_{33}$. Aus Cholesterin und Ölsäure bei 200°. Findet sich im Blutserum von Hund, Schwein, Hammel, Rind und Pferd[1]). Lange dünne Nadeln vom Schmelzpunkt 41—46°. Schwerlöslich in heißem Alkohol, leicht in Äther, Chloroform und heißem Aceton. $[\alpha]_D = -18{,}8°$ in 7,94proz. Lösung in Alkohol-Chloroform.

Cholesterinbenzoat, $C_{27}H_{45}OCOC_6H_5$. Entsteht aus Cholesterin und Benzoylchlorid in trocknem Pyridin. Aus Ätheralkohol Tafeln, die bei 146,5° zu einer trüben Flüssigkeit schmelzen, die wohl die flüssig-krystallinische Phase darstellt und bei 178° klar wird. Beim Abkühlen der Schmelze treten sehr charakteristische Farbenerscheinungen (violette Fluorescenz) auf.

Phosphorpentachlorid ersetzt die Alkoholgruppe des Cholesterins durch Chlor, und es entsteht das Cholesterylchlorid, aus dem eine Reihe von anderen

[1]) Hürthle, K.: Über die Fettsäurecholesterinester des Blutserums. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 21, S. 342. 1895/96.

Cholesterinderivaten darstellbar sind. Durch Einwirkung von Kupferoxyd bei 280—300° wird das Cholesterin zu dem entsprechenden Keton, dem Cholestenon $C_{27}H_{44}O$, oxydiert.

Die Hydrierung der Doppelbindung ist schwierig, weil diese gegen die üblichen Reduktionsmittel beständig ist. Läßt man Natrium und Amylalkohol einwirken, so wird zwar die Reduktion herbeigeführt, gleichzeitig tritt aber eine Amylgruppe in das Molekül ein (α-Cholestanol von Diels und Abderhalden und von Neuberg). Das normale Reduktionsprodukt, das β-Cholestanol, wird beim Einleiten von Wasserstoff in die mit Platinmohr versetzte ätherische Lösung des Cholesterins erhalten. Es besitzt die Formel $C_{27}H_{48}O$ und kommt aus Alkohol in sechseckigen Blättchen heraus, die 1 Mol. Krystallwasser enthalten und bei 141,5—142° schmelzen. Das Koprosterin, ein in den Faeces vorkommendes Reduktionsprodukt des Cholesterins von der gleichen Formel, ist ein Stereoisomeres des β-Cholestanols. β-Cholestanol läßt sich zu dem zugehörigen Keton $C_{27}H_{46}O$, dem Cholestanon, oxydieren und zu dem gesättigten Kohlenwasserstoff Cholestan $C_{27}H_{48}$, reduzieren.

Leichter ist die Anlagerung von Halogenwasserstoff und von Halogen an die Doppelbindung zu erreichen. So entsteht das Hydrochlorid $C_{27}H_{47}OCl$ aus Cholesterin und Chlorwasserstoff in Alkohol-Äther-Lösung (Nadeln aus Äther-Alkohol vom Schmelzpunkt 154—155°). Das Dibromid bildet sich glatt beim Eintragen einer Lösung von Brom in Eisessig in eine ätherische Cholesterinlösung. Es kommt in 2 Modifikationen vor, von denen die eine bei 109—111°, die andere bei 123—124° schmilzt, und liefert bei der Behandlung mit Natrium und Alkohol das Cholesterin zurück. Schwerer ist es, Jod in glatter Reaktion an die Doppelbindung anzulagern, wie das zwecks Bestimmung der Jodzahl erwünscht ist. Die glattesten Resultate ergeben sich bei Verwendung von Pyridinsulfat-Dibromid als Überträger[1]).

Auch Ozon addiert sich an die Doppelbindung des Cholesterins[2]).

Von grundlegender Bedeutung für unsere Kenntnisse von der Struktur des Cholesterins ist sein und seiner näheren Derivate Verhalten gegenüber den gebräuchlichen Oxydationsverfahren geworden, das vor allem von Windaus und seinen Mitarbeitern in vieljähriger Arbeit studiert worden ist. Aus diesen Untersuchungen, über die Windaus[3]) zusammenfassend berichtet hat, haben sich Gestalt und Anordnung der charakteristischen Gruppen des Cholesterins mit Sicherheit ergeben, jedoch ist die Gestalt des Ringsystems nicht in allen Teilen soweit geklärt, daß eine definitive Strukturformel aufgestellt werden könnte. Im folgenden können nur die wesentlichsten Punkte aus diesen Untersuchungen hervorgehoben werden, im übrigen wird auf die genannte ausführliche Darstellung verwiesen.

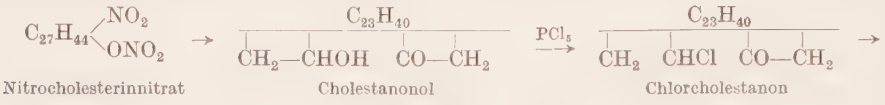
Bei der Oxydation des Cholesterins mit Kaliumhypobromit entsteht ohne Zertrümmerung des Moleküls eine Dicarbonsäure $C_{27}H_{44}O_4$, deren eine Carboxylgruppe aus dem Hydroxyl des Cholesterins hervorgegangen sein muß. Da die Kohlenstoffzahl gegenüber dem Cholesterin nicht verringert ist, kann die Dicarbonsäure nur unter Aufspaltung eines Ringes entstanden sein. Die Hydroxylgruppe, deren sekundäre Natur sich schon aus dem Auftreten eines Ketons bei der Oxydation des Cholesterins mit Kupferoxyd ergibt, muß also an einem cyclischen Kohlenstoffatom stehen.

[1]) Dam, H.: Jodzahlbestimmungen an Cholesterin. Biochem. Zeitschr. Bd. 152, S. 101. 1924.

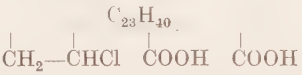
[2]) Fürth, O. u. Felsenreich: Zur Kenntnis der doppelten Bindung im Cholesterinmolekül. Biochem. Zeitschr. Bd. 69, S. 416. 1915. — Doree, J. A. u. J. Gardner: On cholestenone. Journ. of the chem. soc. (London) Bd. 93, S. 1330. 1908.

[3]) Windaus, A.: Abbau- und Aufbauversuche im Gebiete der Sterine. Handb. d. biol. Arbeitsmethoden Abt. 1, Teil 6, S. 169.

Daß auch die Doppelbindung in einem Ring steht, ergibt sich aus folgenden Umformungen: Bei der Behandlung von Cholesterin mit rauchender Salpetersäure wird die Hydroxylgruppe verestert, daneben wird ein an einem ungesättigten Kohlenstoffatom stehendes Wasserstoffatom durch die Nitrogruppe ersetzt. Bei der Reduktion dieses Nitrocholesterinnitrats mit Zinkstaub und Essigsäure entsteht unter gleichzeitiger Hydrolyse des Salpetersäureesters ein Ketonalkohol, das Cholestanonol $C_{25}H_{44}(CHOH)(CO)$, in dem an die Stelle der doppelten Bindung die Gruppe —$COCH_2$— getreten ist. Die oxydative Aufspaltung dieses Körpers führt wiederum zu einer Dicarbonsäure mit unverminderter Kohlenstoffatomzahl, so daß die Gruppe —$COCH_2$— und mithin auch die Doppelbindung des Cholesterins in einem Ringe liegen müssen.

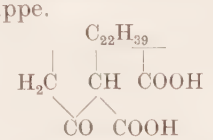


Nitrocholesterinnitrat — Cholestanonol — Chlorcholestanon



Dicarbonsäure $C_{27}H_{48}ClO_4$.

Wird das dem Cholesterin entsprechende Keton, das Cholestenon, in gleicher Weise mit Kaliumpermanganat aufgespalten, so entsteht nicht eine Dicarbonsäure mit gleicher Kohlenstoffatomzahl, sondern es spaltet sich 1 Mol. Kohlensäure ab, und es hinterbleibt eine Ketonmonocarbonsäure $C_{26}H_{41}O_3$, die augenscheinlich aus einer Ketodicarbonsäure $C_{27}H_{44}O_5$ hervorgegangen, in der wegen der Unbeständigkeit die Ketogruppe in β-Stellung zu einem Carboxyl anzunehmen ist. Die Doppelbindung des Cholestenons und des Cholesterins steht also in β-Stellung zu der Alkoholgruppe.



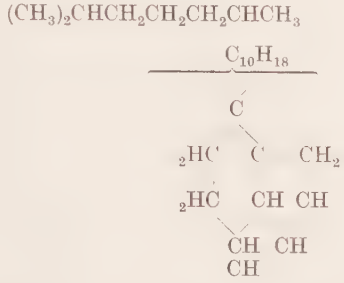
(Dicarbonsäure $C_{27}H_{44}O_5$).

Die beiden Ringe, die die Hydroxylgruppe und die Doppelbindung tragen, lassen sich einzeln, der eine durch Reduktion der Doppelbindung, der andere durch Ersatz der Alkoholgruppe durch Wasserstoff, gegen den Angriff oxydierender Agenzien schützen. Die so entstehenden Produkte lassen sich zu Dicarbonsäuren aufspalten, in denen die Zahl der zwischen den Carboxylgruppen liegenden Kohlenstoffatome nach dem Verfahren von Blanc[1]) bestimmt werden konnte. Danach steht die Hydroxylgruppe in einem Sechsring, da die entsprechende Dicarbonsäure bei der Destillation ein Keton liefert. Aus der unter Ausschaltung der Hydroxylgruppe erhaltenen Dicarbonsäure bildet sich dagegen unter den gleichen Umständen ein Anhydrid, wie das bei aliphatischen Dicarbonsäuren mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen der Fall ist. Da die Annahme eines Vierringes mit den übrigen Ergebnissen über die Konstitution des Cholesterins unvereinbar ist, bleibt nur die Möglichkeit daß die Doppelbindung in einem Fünfring steht, daß also das Cholesterin einen hydrierten Indenring enthält. Voraussetzung für diese Schlußfolgerungen ist allerdings, daß die cyclischen Dicarbonsäuren in ihrem Verhalten bei der Reaktion von Blanc gegenüber den aliphatischen Säuren nicht maßgebend verändert sind.

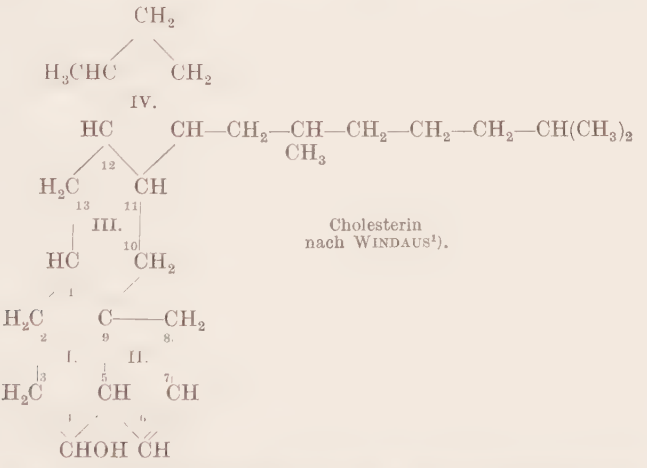
[1]) Blanc: Neues Verfahren zur Ringschließung bei substituierten Adipin- und Pimelinsäuren. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 144, S. 1356. 1907.

Die Seitenkette des Cholesterins umfaßt vermutlich 8 C-Atome, da bei verschiedenen Oxydationsverfahren Methyl-Isohexylketon aus dem Cholesterin erhalten wird, $CH_3COCH_2CH_2CH_2CH(CH_3)_2$.

Nach den mitgeteilten Einzelheiten läßt sich die Formel des Cholesterins folgendermaßen auflösen:



Über den Rest $C_{10}H_{18}$, der noch zwei gesättigte Ringsysteme enthalten muß, sind Einzelheiten bis jetzt nicht ermittelt. Er dürfte mehrere Kohlenstoffatome mit den bekannten Ringen gemeinsam haben. Für das Cholesterin kommen daher bis jetzt noch mehrere Konstitutionsformeln in Frage, von denen nachstehend ein Beispiel gegeben wird:



Cholesterin nach WINDAUS[1]).

Diese Formel weist eine Reihe von asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf. Diese begründen einerseits die optische Aktivität des Cholesterins, andererseits die Ausbildung von Stereoisomeren, wie sie uns beim Cholesterin und seinen Abkömmlingen verschiedentlich begegnet[2]).

In geringem Umfange wird Cholesterin schon beim Liegen an feuchter Luft und am Licht oxydiert, wobei eine leichte Gelbfärbung eintritt und der Schmelzpunkt sinkt. Die Angaben verschiedener Autoren über das Verhalten des Cholesterins gegen Ozon gehen etwas auseinander. In sehr verdünnter Hexanlösung

[1]) Anm. bei der Revision. Siehe dazu die wichtige Arbeit von WIELAND, SCHLICHTING und JACOBI „Über die Natur des vierten Ringes und der Seitenkette". Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 161, S. 80 (1926), nach der Ring IV 5 Kohlenstoffatome besitzt und vielleicht eine Isopropylgruppe enthält.

[2]) WINDAUS, A. u. RAHLÉN: Ein Beitrag zur Kenntnis des Sitosterins. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 101, S. 223. 1918.

wird glatt 1 Mol. Ozon addiert[1]), während es bei weniger vorsichtigem Arbeiten anscheinend leicht zu einer Wasserabspaltung und Bildung sauerstoffreicherer Produkte aus den so entstandenen, stärker ungesättigten Produkten kommt.

Der Nachweis des Cholesterins ist, besonders wenn es sich um größere Mengen handelt, leicht durch Reindarstellung und Überführung in charakteristische Derivate zu führen. Als solche empfiehlt Windaus[2]) das Dibromid, Gardner[3]) das Benzoylcholesterin.

Zur Darstellung des Dibromids löst man das Cholesterin in möglichst wenig Äther und fügt so lange von einer Lösung von 5 g Brom in 100 ccm Eisessig hinzu, bis die Bromfarbe bestehen bleibt. Das Dibromid beginnt sofort, sich in langen Nadeln abzuscheiden, die bei 124—125° schmelzen. Die Darstellung und das eigenartige Verhalten des Benzoylcholesterins beim Erkalten seiner Schmelze sind bereits oben erwähnt.

Kleinere Mengen von Cholesterin sind an verschiedenen schönen Farbenreaktionen zu erkennen, die durchweg mit der Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure auf das Sterin einhergehen. Dabei erfolgt zunächst eine Dehydratation des Sterins zu einer farblosen Substanz, anscheinend einem Kohlenwasserstoff, der dann weiter mit einem Bestandteil des Reagens oder einem aus dem Sterin hervorgehenden Körper zu einer gefärbten Verbindung gekuppelt wird[4]). Die Gegenwart eines wasserbindenden Stoffes ist nötig. Die Reaktionen sind äußerst empfindlich gegen Wasser. Bei der Salkowskiprobe z. B. wird die Chloroformschicht beim Umgießen in ein feuchtes Reagierglas schnell entfärbt.

Läßt man konzentrierte Schwefelsäure, die mit 5% Wasser versetzt ist, langsam mit trocknem Cholesterin, etwa unter dem Deckglas, in Berührung kommen, so treten an den Krystallen gelbe, rote und braune Farbentöne auf. Setzt man der Schweielsäure ein wenig Jod zu, so erhält man blaue und violette Töne.

Reaktion von Salkowski. Löst man wenig Cholesterin in Chloroform und unterschichtet die Lösung mit konzentrierter Schwefelsäure, so färbt sie sich zunächst blutrot, dann kirschrot und purpurn. Nach dem Ausgießen in eine Schale wird sie blau, grün und schließlich gelb. Die Schwefelsäure erscheint dunkelrot mit grüner Fluorescenz und wird beim Verdünnen mit Eisessig rosa bis purpurfarbig, wobei die Fluorescenz erhalten bleibt.

Reaktion von Liebermann-Burchard. Zu einer Lösung von trocknem Cholesterin in Chloroform setzt man 10 Tr. Essigsäureanhydrid und dann tropfenweise konzentrierte Schwefelsäure. Die Flüssigkeit färbt sich zuerst rot, dann blau und schließlich grün. Bei ganz geringen Cholesterinmengen tritt sofort die grüne Farbe auf. Die Probe besitzt besondere Bedeutung für die colorimetrische Bestimmung des Cholesterins. Die einzelnen Stadien der Liebermann-Burchardschen Reaktion zeigen charakteristische Spektra, von denen das der grünen Phase ein deutliches Band im Rot zwischen den Linien *B* und *C*, bei 674, zeigt[5]).

Reaktion von Neuberg-Rauchwerger. Mit Rhamnose oder mit einer Lösung von δ-Methylfurfurol gibt Cholesterin beim Unterschichten mit konzentrierter Schwefelsäure einen himbeerroten Ring, beim Durchmischen eine ebenso gefärbte Lösung. Bei der spektroskopischen Betrachtung zeigt sie einen Streifen, der vor *E* beginnt und mit *b* abschließt.

[1]) Harries, C.: Bestandteile des Ozons. Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 45, S. 936. 1912.

[2]) Windaus, A.: Untersuchungen über Cholesterin. Arch. d. Pharmazie Bd. 246, S. 118. 1908.

[3]) Doree, Ch. u. J. A. Gardner: The origin and destiny of Cholesterol in the aminal body. Transact. of the roy. soc. of London Bd. 80, S. 228. 1908.

[4]) Whitby, G. S.: Some new reactions for the detection of sterols. Biochem. journ. Bd. 27, S. 5. 1923.

[5]) Unna, P. G. u. L. Golodetz: Die Hautfette. Biochem. Zeitschr. Bd. 20, S. 469. 1909.

Reaktion von Lifschütz. Zu einer verdünnten Lösung von Cholesterin in 2—3 ccm Eisessig fügt man wenig Benzoylsuperoxyd und kocht 1—2 mal kurz auf. Die abgekühlte Lösung wird durch 4 Tr. konzentrierter Schwefelsäure zuerst violett, dann blau, endlich grün gefärbt.

Die bisher genannten Reaktionen sind sehr empfindlich, gestatten aber keinen sicheren Nachweis von Cholesterin neben Phytosterinen und anderen Zoosterinen. Am sichersten ist ein solcher durch Darstellung der obengenannten Derivate zu führen, jedoch haben sich auch verschiedene Forscher bemüht, Reagierglasproben zu finden, die das Cholesterin von anderen Sterinen unterscheiden.

Reaktionen von Whitby[1]). Zu 2 ccm einer Chloroformlösung des zu prüfenden Stoffes, die nur 2 mg Sterin zu enthalten brauchen, gibt man 2 ccm Formolschwefelsäure (50 Tl. konz. Schwefelsäure und 1 Tl. käufl. Formaldehyd). Nach dem Umschütteln setzen sich 2 Schichten ab, von denen die obere kirschrot, die untere rotbraun mit grüner Fluorescenz ist. Versetzt man die obere in einem trocknen Reagierglas mit 2—3 Tl. Essigsäureanhydrid, so geht ihre Farbe in ein leuchtendes Blau über, das sich im Verlauf einer Stunde in Grün umwandelt. Phytosterin gibt die gleiche Reaktion, Harzsäuren nicht. Von Cholesterin können noch 0,01 mg erkannt werden. Noch empfindlicher ist die Probe, wenn man als Lösungsmittel Eisessig verwendet und die Formolschwefelsäure tropfenweise (im ganzen 25 Tr.) zugibt. Es entsteht eine rosafarbene, fluorescierende Lösung, deren Farbe nach 2 Minuten in Gelb überzugehen beginnt. Amyrin gibt eine kirschrote, Abietinsäure eine wenig charakteristische braune Färbung.

Reaktion von Kahlenberg[2]). Cholesterin löst sich in Arsentrichlorid mit gelber Farbe, die beim Stehen, schneller beim Erwärmen in helles Kirschrot umschlägt. Beim Verdünnen mit Chloroform, Benzol oder Toluol verschwindet die Färbung. Phytosterin ruft keine Farbe hervor, Isocholesterin zunächst eine kobaltblaue, die über Violett in Grün übergeht. Whitby ist der Ansicht, daß die Probe von Kahlenberg eine sichere Unterscheidung der verschiedenen Sterine nicht gestatte.

Zum mikrochemischen Nachweis des Cholesterins bedient man sich, wenn es sich um die Untersuchung von Niederschlägen handelt, der Reaktionen mit Schwefelsäure unter Zusatz von wenig Wasser, Jod oder Formalin. Der Nachweis des Cholesterins in Geweben ist viel bearbeitet worden[3]). Freies Cholesterin zeigt in geschmolzenem oder gelöstem Zustande keine Doppelbrechung, durch Neutralrot und bei der Hämatoxylinlackfärbung nach Smith-Dietrich bleibt es ungefärbt, durch Nilblau wird es leicht rötlich, durch Sudan III gelbrot gefärbt. Durch Beimengung anderer Lipoidsubstanzen kann das Verhalten bei den Färbungsverfahren vielfach verändert werden.

Die Ester des Cholesterins werden daran erkannt, daß sie doppeltbrechende Öltropfen bilden. Beim Erwärmen geht die Doppelbrechung verloren. Durch Neutralrot und Hämatoxylinfärbung nach Smith-Dietrich werden sie ebenfalls nicht gefärbt, durch Nilblau und Sudan leicht rötlich bzw. gelbrot.

Der quantitativen Bestimmung des Cholesterins sind vor allem zwei Prinzipien zugrunde gelegt worden: seine Fähigkeit, sich mit Saponinen zu Additionsverbindungen zusammenzuschließen, von denen das Cholesterindigitonid die

[1]) Whitby: Zitiert auf S. 188.

[2]) Kahlenberg, L.: On some new colour reactions of cholesterin. Journ. of biol. chem. Bd. 52, S. 217. 1922.

[3]) Adami, J. G. u. L. Aschoff: On the myelins and potential fluid crystals. Proc. of the roy. soc. Bd. 78, S. 359. 1906. - Aschoff, L.: Zur Morphologie der lipoiden Substanzen. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 47. 1910. — Kawamura, R.: Die Cholesterinesterverfettung. S. 7 u. 17. Jena 1912.

günstigsten Eigenschaften besitzt, und die colorimetrische Auswertung seiner Farbenreaktionen. Unter diesen ist die Liebermann-Burchardsche Reaktion am besten geeignet, da ihre Farbintensität der Menge des anwesenden Cholesterins am genauesten parallel geht.

Der Anwendung der Bestimmungsverfahren muß die Isolierung des Cholesterins vorangehen. Sie wird durch Extraktion des getrockneten oder des verflüssigten Untersuchungsmaterials mit Äther oder Chloroform bewerkstelligt. Der zweite Weg ist der einfachere und schnellere.

Gravimetrische Bestimmung des Cholesterins als Digitonid. Das Verfahren zur gravimetrischen Bestimmung des Cholesterins als Digitoninverbindung ist von Windaus[1]) angegeben und später vor allem von Thaysen[2]) und von Fex[3]) durchgearbeitet worden.

Zur Bestimmung des freien Cholesterins in Organen und Geweben wird die nötige Menge des zermahlenen Materials in einen Kolben eingewogen und mit ungefähr der doppelten Menge 2 proz. Natronlauge versetzt. Man läßt stehen, bis die Masse gequollen ist, und erhitzt dann den Kolben im Wasserbade, bis völlige Lösung erfolgt ist. Dabei tritt eine Hydrolyse der Cholesterinester nicht ein. Die braunrote, ziemlich klare Flüssigkeit wird in einen Scheidetrichter übergeführt, der Kolben mehrmals mit kleinen Wassermengen nachgespült und diese in den Trichter gegeben. Nunmehr fügt man 150 ccm Äther zu, mit denen man vorher ebenfalls den Kolben nachgespült hat, schüttelt in halbstündigen Zwischenräumen mehrmals um und läßt dann 12 Stunden zum Absitzen stehen. Die alkalische Flüssigkeit wird in einen zweiten Scheidetrichter abgelassen, die ätherische mehrmals mit kleinen Wassermengen gewaschen, die man dann zu der alkalischen Flüssigkeit fügt. Diese wird nochmals mit 150 ccm Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten ätherischen Lösungen werden mit schwach alkalischem Wasser seifenfrei gewaschen, bis eine Probe beim Ansäuern keine Opalescenz mehr liefert. Danach wird der Äther mit Wasser alkalifrei gewaschen, in ein Kölbchen gegeben, abdestilliert und der Rückstand getrocknet.

Zur Überführung in das Digitonid löst man den Rückstand in der 30fachen Menge 95 proz. Alkohol und fügt in der Wärme so viel von einer 1 proz. Lösung von Digitonin in 90 proz. Alkohol zu, daß von diesem ein Überschuß von 1—2% (andere empfehlen 10%) zugegen ist. Bei Einhaltung dieser Verhältnisse macht sich die an sich kleine Löslichkeit des Digitonids in Alkohol überhaupt nicht bemerkbar. Dasselbe beginnt sofort auszufallen. Ist die Menge des Cholesterins nicht vorauszusehen, so tut man gut, im Filtrat die Vollständigkeit der Fällung durch erneuten Zusatz von 10 ccm Digitoninlösung zu kontrollieren. Nach 12—24 Stunden filtriert man das Digitonin auf einen bei 100° getrockneten und gewogenen Goochtiegel, wäscht mit 95 proz. Alkohol und mit Äther nach, trocknet bei 100° und wägt. Neutralfette, Phosphatide oder freie Fettsäuren, die bei anderer Vorbereitung des Materials in der Flüssigkeit anwesend sein können, stören die Fällung nicht. Die Ester des Cholesterins gehen in das Filtrat.

Die Verbindung besteht aus je 1 Mol. Cholesterin und Digitonin und hat das Molekulargewicht 1589. Da das Molekulargewicht des Cholesterins 386 ist, findet man dessen Menge, wenn man das Gewicht des Digitonids mit 0,2431

[1]) Windaus, A.: Über die quantitative Bestimmung des Cholesterins. Hoppe-Seylers Zeitschr. Bd. 65, S. 110. 1910.

[2]) Thaysen: Die Digitoninmethode zur quantitativen Bestimmung des Cholesterins. Biochem. Zeitschr. Bd. 62, S. 89. 1914.

[3]) Fex, J.: Chemische und morphologische Studien über Cholesterin. Biochem. Zeitschr. Bd. 104. S. 82. 1920.

multipliziert. Wo absolute Genauigkeit nicht erforderlich ist, kann man das Cholesterin = $^1/_4$ des Niederschlags annehmen.

Nach Angabe von Betchov[1]) verbindet sich das Cholesterin, wenn es in sehr kleinen Konzentrationen vorliegt, mit Saponin nicht durch Addition im Verhältnis 1 : 1, sondern durch Adsorption, wobei es größere Mengen von Saponin bindet. Diese Erscheinung, die bei der serologischen Auswertung von Cholesteringehalten in Körperflüssigkeiten gelegentlich ins Gewicht fallen dürfte, scheint für die gravimetrische Bestimmung ohne besonderen Belang zu sein, da hier der Einfluß der Konzentration durch die vorangehende Extraktion eliminiert wird.

Aus dem Digitonid läßt sich das kostbare Digitonin regenerieren, wenn man die Verbindung mit Xylol auskocht. Dabei dissoziiert sie und läßt das Cholesterin allmählich in Lösung gehen.

Ein Mikroverfahren zur Bestimmung des Cholesterins als Digitonid, unter Benutzung der Kuhlmannschen Mikrowage oder mit anschließender Chromattitration nach Bang hat neuerdings A. v. Szent-Györgyi[2]) angegeben.

Zur gravimetrischen Bestimmung des Estercholesterins verseift man zuerst die Ester, indem man in die alkoholische Lösung des Ätherextraktes auf je 25 ccm 1,3 g metallisches Natrium einträgt und 8 Stunden unter Rückfluß sieden läßt. Die Lösung wird noch warm in einen Schütteltrichter gebracht und mit 150 ccm Äther geschüttelt, mit dem zuvor der Kolben nachgespült wurde. Zur Entmischung setzt man 25 ccm Wasser zu und läßt zum Absitzen 12 Stunden lang stehen. Die weitere Isolierung des Cholesterins und seine Überführung in das Digitonid wird in der oben beschriebenen Weise zu Ende geführt. Aus der Menge des Estercholesterins kann man die Ester als Oleat durch Multiplikation mit dem Faktor 1,68 berechnen.

Die *colorimetrischen Verfahren* erfordern viel geringeren Materialaufwand als die gravimetrischen und eignen sich deshalb besonders für Reihenuntersuchungen an Blut oder Plasma. Ihre Ergebnisse haben von seiten der einzelnen Autoren eine etwas verschiedene Beurteilung erfahren. Soviel scheint jedoch festzustehen, daß sie für klinische und solche wissenschaftliche Zwecke, bei denen es auf Vergleiche ankommt, außerordentlich geeignet sind. Freilich fallen nach den einzelnen Verfahren die Normalwerte etwas verschieden aus, so daß man sie nicht von einer Methode zur anderen übernehmen kann.

Verfahren von Autenrieth und Funk[3]). 2 ccm gut gemischtes Blut oder Serum werden unter Nachspülen der Pipette in ein Erlenmeyerkölbchen gebracht und mit 20 ccm 25 proz. Kalilauge 2 Stunden lang im siedenden Wasserbade erhitzt. Das Cholesterin wird der Flüssigkeit durch Äther oder Chloroform entzogen. Die Chloroformextraktion gestaltet sich folgendermaßen: Man gießt den Inhalt des Kölbchens ohne Nachspülen in einen kleinen Scheidetrichter, gibt 20—30 ccm Chloroform hinzu, mit denen man zunächst den Kolben ausgespült hat, und schüttelt kräftig. Nach dem Absitzen läßt man das Chloroform abfließen und wiederholt die Schüttelung noch viermal, wobei man jedesmal das Kölbchen mit auswäscht. Die Chloroformlösungen werden (nach Feigl) mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet, wobei etwa mitgerissene Farbstoffe ausfallen. Man filtriert in ein Meßkölbchen von 100 ccm, füllt mit Chloroform auf und nimmt 5 ccm zur Colorimetrie. Zu diesen fügt man

[1]) Betchov, N.: Dosage de la cholestérine des humeurs par le procecé de la saponine. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 21, S. 334. 1923.

[2]) Szent-Györgyi, A. v.: Die gravimetrische Mikrocholesterinbestimmung. Biochem. Zeitschr. Bd. 136, S. 107 u. 112. 1923.

[3]) Autenrieth u. Funk: Die Bestimmung des Gesamtcholesterins im Blut. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 1243.

2 ccm Essigsäureanhydrid und 0,1 ccm konzentrierte Schwefelsäure und bringt auf 15 Minuten in ein Wasserbad von 32°, das im Dunkeln steht. Die grüne Farbe der Liebermann-Burchardtschen Reaktion ist dann vollentwickelt. Sie wird entweder gegen den mit einer beständigen Farblösung gefüllten Vergleichskeil des Autenriethschen Colorimeters oder gegen eine Vergleichslösung eingestellt, die in entsprechender Weise und gleichzeitig aus 25 ccm einer Chloroformlösung von Cholesterin mit einem Gehalt von 2 mg in 25 ccm hergestellt ist. Bei Benutzung eines Dubosqcolorimeters geht man stets in dieser Weise vor.

Verfahren von Bloor[1]). Man läßt 3 ccm Blut, Plasma oder Serum langsam in 75 ccm eines Gemisches von 3 Teilen Alkohol und 1 Teil Äther tropfen und erhitzt zum Sieden. Nach dem Erkalten füllt man auf 100 ccm auf, dampft 10 ccm des Filtrats zur Trockne und extrahiert den Rückstand dreimal je 10 Minuten lang unter häufigem Umschütteln mit Chloroform. Die vereinigten Extrakte werden eingeengt, nach dem Erkalten auf 5 ccm aufgefüllt und gleichzeitig mit 5 ccm einer Vergleichslösung, die 0,5 mg Cholesterin enthalten, mit 1 ccm Essigsäureanhydrid und 0,1 ccm konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Man läßt 15 Minuten stehen. Bloor warnt jedoch davor, dies im Dunklen geschehen zu lassen, da dann beim Verbringen ans Tageslicht zur Colorimetrie Farbveränderungen vorgehen können. Die Colorimetrie wird im Apparat von Dubosq ausgeführt.

Von Feigl sind die verschiedenen colorimetrischen Verfahren einem Vergleich unterzogen worden, die bis zu einem gewissen Grade die Unterschiede aufklärt, die bei der Anwendung der verschiedenen Verfahren erhalten werden. Danach enthält das Blut neben Cholesterin noch andere Stoffe, die die Liebermann-Burchardtsche Reaktion geben. Sie werden nach dem Verfahren von Bloor, dessen Resultate merklich höher ausfallen als die der anderen Verfahren, mitbestimmt, nach dem von Autenrieth und Funk wenigstens zum Teil beseitigt. Vollständig entfernt werden sie nach Feigl bei dem folgenden von Weston und Kent[2]) angegebenen Verfahren:

2,5 ccm Serum werden mit der Pipette in eine weite Glasflasche gebracht und unter Schütteln mit 20 ccm 95 proz. Alkohol versetzt. Man läßt 24 Stunden bei 60° stehen, gießt die Flüssigkeit in einen langhalsigen Kolben ab und überschichtet den Rückstand mit Äther, der nach 24 Stunden dem abgegossenen Alkohol zugefügt wird. Nunmehr wird noch dreimal mit kochendem Alkohol extrahiert und dann den vereinigten Flüssigkeiten 0,25 g Natriumhydroxyd zugesetzt. Man engt auf der Heizplatte auf 10 ccm ein, wobei die Verseifung der Cholesterinester erfolgt. Man gibt 50 ccm ges. Calciumhydroxydlösung hinzu und kühlt ab. Der ausfallende Niederschlag, der das Cholesterin aufnimmt, wird abfiltriert und samt Filter viermal mit Äther extrahiert. Die vereinigten Extrakte läßt man verdunsten.

Die Tabellen von Feigl zeigen keine großen Unterschiede zwischen den Werten nach Autenrieth und nach Weston und Kent.

Zur Bestimmung des Cholesterins in den Faeces, deren Sterinfraktion noch komplexer zusammengesetzt ist als die des Blutes, geben Gardner und Fox[3]) folgende Vorschrift:

[1]) Bloor, R. W.: Determination of cholesterol etc. Journ. of biol. chem. Bd. 17, S. 344. 1914.; Bd. 52, S. 191. 1922.

[2]) Weston u. Kent: Journ. of med. research. Beschrieben nach Henes: Untersuchungen über den Cholesteringehalt des menschlichen Blutes. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 111, S. 122. 1913.

[3]) Gardner, J. A. u. F. W. Fox: On the excretion of sterols in man. Proc. of the roy. soc. of London, Ser. B. Bd. 92, S. 648. 1921.

Die getrockneten Faeces werden mit Äther extrahiert und das Extrakt auf ein bestimmtes Volumen aufgefüllt. Ein aliquoter Teil wird mit alkoholischer Kalilauge titriert, zur Trockne gedampft und gewogen. Der Rest bleibt mit einem großen Überschuß von Natriumäthylat 24 Stunden in der Kälte stehen, worauf von den ausgeschiedenen Seifen abfiltriert wird. Es wird nunmehr Äther zugefügt und zuerst mit alkalisch reagierendem, dann mit reinem Wasser gewaschen, bis alle Seifen entfernt sind. In einem Teil der Flüssigkeit wird die Gesamtmenge des Unverseifbaren durch Trocknen und Wägen bestimmt, der gewogene Rückstand in 95proz. Alkohol gelöst und mit Digitonin in mindestens 10proz. Überschuß versetzt. Am anderen Tage wird der Alkohol abdestilliert, der Rückstand mit Petroläther gewaschen und auf einen Goochtiegel filtriert, dessen Boden zur Verhinderung der Verstopfung mit etwas Sand bedeckt ist. Das überschüssige Digitonin wäscht man mit Alkohol aus, trocknet bei 110° und wägt.

Aus dem bei der Zersetzung des Digitonids erhaltenen Steringemisch kann man das Cholesterin, wenn irgend reichlichere Mengen davon vorhanden sind, als Dibromid ausfällen.

β-Cholestanol ($C_{27}H_{48}O$). Das β-Cholestanol ist das dem Cholesterin entsprechende Hydrierungsprodukt. Es wurde in der Natur zum ersten Male von Böhm[1]) im Inhalt einer Darmschlinge beobachtet und später von Windaus und Uibrig[2]) in der Sterinfraktion der Faeces aufgefunden. Dargestellt wird es durch Einleiten von Wasserstoff in eine Cholesterinlösung in Äther oder Eisessig bei 100° in Gegenwart von Platinschwarz oder Palladium[3]). Es krystallisiert aus verdünntem Alkohol in sechseckigen Blättchen vom Schmelzpunkt 142°.

Koprosterin. Das Koprosterin ($C_{27}H_{48}O$) ist der charakteristische Bestandteil der Sterinfraktion der Faeces, in der es neben unverändertem Cholesterin, β-Cholestanol und Phytosterin in überwiegender Menge vorkommt. Es wurde von Bondzynski und Humnicki[4]) zum ersten Male in reiner Form erhalten, nachdem es schon vorher von Marcet (Exkretin) und von Flint (Stercorin) in unreiner Form beobachtet worden war. Es wird aus getrockneten Faeces dargestellt, indem diese mit Äther extrahiert, das Extrakt verseift und die unverseifbaren Bestandteile mehrfach aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert werden. Koprosterin macht etwa 1—1,5% von der Trockensubstanz der Faeces aus[5]). Es krystallisiert aus Alkohol in feinen Nadeln, deren Schmelzpunkt von verschiedenen Forschern etwas verschieden angegeben wird. Man wird ihn bei der Darstellung aus Faeces kaum über 99—100° treiben können, die reinsten, von Windaus durch Umlagerung von Pseudokoprosterin erhaltenen Präparate schmelzen bei 104°. Koprosterin löst sich nicht in Wasser, dagegen leicht in Alkohol und neutralen organischen Lösungsmitteln. Es dreht in 13,17proz. Chloroformlösung $[\alpha]_D = +24°$. Koprosterin gibt die Liebermannsche Probe mit dem gleichen Farbton wie Cholesterin, aber nur dem dritten Teil der Intensität[5]).

Koprosterin bildet eine Additionsverbindung mit Digitonin. Halogene vermag es nicht anzulagern, dagegen sah Doree es mit Ozon reagieren, allerdings

[1]) Böhm: Beitrag zur Chemie des Darminhalts. Biochem. Zeitschr. Bd. 33, S. 477. 1911.

[2]) Windaus, A. u. Cl. Uibrig: Über Koprosterin. Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 48, S. 852. 1915.

[3]) Willstätter, R. u. E. Mayer: Über Dihydrocholesterin. Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 41, S. 2199. 1908.

[4]) Bondzynski, St. u. V. Humnicki: Über das Schicksal des Cholesterins im tierischen Organismus. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 22, S. 396. 1897. – Bondzynski, St.: Über das Cholesterin der menschlichen Faeces. Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 29, S. 476. 1896.

[5]) Myers, V. u. Wardell: Journ. of biol. chem. Bd. 36, S. 147. 1918.

unter Umständen, unter denen auch Cholesterin nicht lediglich das normale Ozonid bildet[1]). Bei der Oxydation mit Chromsäure bildet sich das Keton Koprostanon $C_{27}H_4CO$, glänzende Blättchen vom Schmelzpunkt 62—63° aus Alkohol.

Das Acetat des Koprosterins krystallisiert aus Alkohol in Nadeln, die bei 88—89° schmelzen, das Benzoat kommt aus Ätheralkohol in rechtwinkligen Tafeln vom Schmelzpunkt 122—123° heraus.

Koprosterin entsteht im Darm durch bakterielle Reduktion von Cholesterin[2]). Es ist jedoch nicht gelungen, diesen Prozeß in vitro nachzuahmen[3]). Es handelt sich um keinen ganz einfach verlaufenden Vorgang, da das Koprosterin sich nicht von dem dem Cholesterin zugrunde liegenden Kohlenwasserstoff Cholestan, sondern von einem Stereoisomeren desselben, dem Pseudocholestan $C_{27}H_{48}$, ableitet. Es kann in diesen durch Ersatz der Hydroxylgruppe durch Chlor und Reduktion mit Natrium und Amylalkohol übergeführt werden. Der Kohlenwasserstoff bildet lange glänzende Nadeln vom Schmelzpunkt 69—70°. Die Verschiedenheit von Koprostanon und Cholestanon beweist, daß dieser sterische Unterschied nicht in der Lage der Alkoholgruppe begründet ist. Windaus und Uibrig haben vielmehr den Nachweis geführt, daß er mit der verschiedenen Stellung eines Wasserstoffatoms an einem asymmetrischen Kohlenstoffatom des Ringsystems beruht. Neuere Arbeiten von Windaus[4]) haben es wahrscheinlich gemacht, daß die Stellung des Wasserstoffatoms an C_5 das entscheidende Moment ist. An der Alkoholgruppe läßt sich indessen eine Stereoisomerisierung durchführen, wenn man das Koprosterin mit Natrium in Amylalkohol erhitzt. Man gelangt so zu dem sog. Pseudokoprosterin. Dieser Körper entsteht nun neben β-Cholestanol, wenig Koprosterin und ε-Cholestanol, dem Alkoholstereomeren des β-Cholestanols, wenn Cholesterin katalytisch reduziert wird[5]). Er läßt sich von den beiden Cholestanolen dadurch trennen, daß er nicht mit Digitonin reagiert, was das β-Cholestanol direkt, daß ε-Cholestanol nach dem Erhitzen mit Xylol und Natrium tut. Nach der Isolierung kann er durch Natriumäthylat in alkoholischer Lösung bei 8stündigem Erhitzen zu 20% in Koprosterin umgelagert werden, so daß damit die Synthese des Koprosterins vom Cholesterin aus vollständig wird.

Mit β-Cholestanol bildet das Koprosterin eine Doppelverbindung (Halbracemat), die mit 154—155° einen höheren Schmelzpunkt besitzt als jede der beiden Komponenten. Durch Digitonin wird sie gespalten, indem nur das β-Cholestanol eine Verbindung eingeht.

Isocholesterin ($C_{27}H_{46}O$). Ein Isomeres des Cholesterins, das Isocholesterin, wurde von Schulze im Wollfett aufgefunden und Isocholesterin genannt[6]). Seine Darstellung geschieht am besten durch Überführung der Sterine des Wollfetts in die Benzoylverbindungen und deren fraktionierte Krystallisation aus Benzoläther. Das Isocholesterinbenzoat wird in kleinen Nadeln vom Schmelz-

[1]) Doree, Ch.: Coprosterol. Journ. of the chem. soc. (London) Bd. 93, S. 1625. 1908; Bd. 95, S. 645. 1909.

[2]) Müller: Über die Reduktion des Cholesterins im menschlichen Darmkanal. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 29, S. 129.

[3]) Bondzynski, St. u. V. Humnicki: Zitiert auf S. 193.

[4]) Windaus, A. u. W. Hückel: Anwendung der Spannungstheorie auf das Ringsystem des Cholesterin. Nachr. v. d. Ges. d. Akad. d. Wiss., Göttingen, Mathem.-physik. Kl. S. 161.

[5]) Windaus, A.: Überführung des Cholesterins in Koprosterin. Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 49, S. 1724. 1916.

[6]) Schulze, E.: Die Zusammensetzung des Wollfettes. Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 5, S. 1075. 1871; Bd. 6, S. 251. 1872; Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 14, S. 522. 1890.

punkt 199° und der spezifischen Drehung $[\alpha]_D^{15} = +73{,}33°$ in Chloroform erhalten, während das linksdrehende Cholesterinderivat schon bei 149° schmilzt. Das durch Verseifung gewonnene Isocholesterin kommt aus Acetonäther in dünnen Nadeln vom Schmelzpunkt 140–141° heraus. Durch Wasserstoff in Gegenwart von Katalysatoren wird das Isocholesterin nicht verändert. Mit Brom reagiert es zwar, indessen hat sich die Natur der entstehenden Verbindung bis jetzt nicht feststellen lassen. Das Formiat bildet Krystalle vom Schmelzpunkt 108—110° und $[\alpha]_D^{17} = +46{,}47°$[1]).

Bei der Liebermann-Burchardtschen Probe zeigt das Isocholesterin eine zunächst gelbe, dann gelbrote Farbe mit lebhaft grüner Fluorescenz.

Oxycholesterin $C_{27}H_{46}O_2$ (?) künstlich.

Das Oxycholesterin wurde zuerst von Lifschütz[2]) durch Oxydation von Cholesterin mittels Kaliumpermanganat oder besser Benzoylsuperoxyd erhalten. Anscheinend entsteht es auch in kleiner Menge bei längerem Lagern von Cholesterin am Sonnenlicht[3]). Nachdem sein Verhalten einmal erforscht war, gelang sein Nachweis auch innerhalb des tierischen Organismus, und zwar findet es sich im Gehirn und Pankreas des Ochsen, am reichlichsten im Blut, nur in sehr geringen Mengen in der Leber, der Galle und den Faeces[4]). Die Darstellung aus Cholesterin erfolgt[4]), indem dieses in 2 proz. Eisessiglösung bei 90° mit der gleichen Menge Benzoylsuperoxyd versetzt und bis zum Abklingen der Reaktion weiter erhitzt wird. Das Produkt wird mit Wasser gewaschen, dann durch Kochen mit alkoholischer Kalilauge von sauren Beimengungen befreit und durch wiederholtes Umlösen aus Methylalkohol gereinigt. Das Oxycholesterin stellt einen hellgelben, bernsteinartigen, sehr spröden, amorphen Körper dar, der beim Reiben stark elektrisch wird und sich klebrig anfühlt. Einen scharfen Schmelzpunkt besitzt es nicht, wird vielmehr bei 100° weich, zwischen 100 und 105° durchsichtig und verflüssigt sich zwischen 107 und 113°. In Wasser löst es sich nur kolloidal, in allen organischen Lösungsmitteln dagegen leicht. Es gibt die gewöhnlichen Cholesterinreaktionen, insbesondere auch die häufig in der Colorimetrie gebrauchte von Liebermann-Burchardt. Dagegen sind ihm folgende beiden Reaktionen eigentümlich:

Reaktion von Lifschütz[4]): Löst man wenige Körnchen des Oxycholesterins in Eisessig und trägt in die nicht erwärmte Lösung einige Tropfen konzentrierte Schwefelsäure ein, so erhält man eine intensive, rot- bis blauviolette Reaktion. Auf Zusatz einiger Tropfen einer verdünnten Lösung von Eisenchlorid in Eisessig geht diese sofort in eine prächtige Grünfärbung über, deren Spektrum einen scharfen Streifen im Rot zeigt.

Reaktion von Rosenheim[5]): Eine verdünnte Chloroformlösung von Oxycholesterin färbt sich mit einem Tropfen Dimethylsulfat schon bei Zimmertemperatur purpurrot, auf Zusatz von eisenchloridhaltigem Eisessig erst blaugrün, dann smaragdgrün. In diesem Stadium zeigt sie einen Absorptionsstreifen im Rot. Cholesterin färbt sich bei der gleichen Behandlung bei Zimmertemperatur nicht, in der Wärme himbeerrot. Eisenchlorid vertieft die Farbe in Purpur.

[1]) Moreschi, A., Studi nel gruppo della colesterina. Atti d. reale accad. dei Lincei, rendiconti, 1. u. 2. Sem. (5) Bd. 19, II., S. 53. 1910.

[2]) Liefschütz, J.: Über die Oxydation des Cholesterins. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 50, S. 436. 1906/07.

[3]) Schulze, E. u. E. Winterstein: Über das Verhalten des Cholesterins gegen das Licht. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 43, S. 316. 1904/05; Bd. 48, S. 547. 1906.

[4]) Lifschütz, J. u. Th. Grethe: Zur Kenntnis des Oxycholesterins. Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 47, S. 1453. 1914.

[5]) Rosenheim, O.: Biochem. journ. Bd. 10, S. 176. 1916.

Mit Digitonin verbindet sich das Oxycholesterin zwar, aber nur in konzentrierter Lösung (2%) und nicht ganz vollständig. Das Digitonid krystallisiert in kleinen rhombischen Blättchen, die bei 215—218° schmelzen. Sie enthalten die Komponenten im Verhältnis 1 : 1, d. h. 25,26% Oxycholesterin.

Entsprechend der geringeren Verwandtschaft zum Digitonin schützt Oxycholesterin Erythrocyten weniger wirksam gegen Saponinhämolyse als Cholesterin[1]). Zusammen mit diesem wirkt es jedoch energischer als jedes der Sterine einzeln.

Zur Bestimmung des Oxycholesterins neben Cholesterin hat Lifschütz[2]) ein spektrometrisches Verfahren ausgearbeitet. Oxycholesterin gibt keine Carbonylreaktionen, dürfte also ein 2säuriger Alkohol sein.

Sterine der Echinodermen. Asteriasterin. In den Eiern und in der Körpersubstanz von Asterias rubens und A. Forbesi findet sich ein Sterin, das durch Extraktion des getrockneten Materials mit Äther und Alkohol, Entfernung der Hauptmenge des Lecithins durch Acetonfällung, Überführung in das Digitonid, Spaltung des Digitonids durch Essigsäureanhydrid und Verseifung des dabei entstandenen Acetats mit Kalilauge gewonnen werden kann[3]). Die Reaktion von Salkowski fällt atypisch, die von Golodetz negativ aus. Bei der Lifschützschen Probe erhält man nur eine schwach rotbraune Farbe, bei der nach Liebermann-Burchardt eine rasch vorübergehende Blaufärbung. Die Reaktion von Whitby gibt einen rotgelben Ton mit grüner Fluorescenz, B eine rotgelbe Farbe, die ebenfalls von der typischen Cholesterinreaktion verschieden ist. In Arsentrichlorid löst sich das Sterin mit rotbrauner Farbe gegen Purpurrot beim Cholesterin. Der Schmelzpunkt des Sterins liegt bei 70°, der des Acetats bei 97°, des Benzoats bei 125°.

Stellasterin[4]) findet sich in den Testikeln von Asteropecten aurantiacus. Zu seiner Gewinnung wird der ätherlösliche Anteil des Alkoholextrakts in alkoholischer Lösung verseift, der nach Entfernung des Alkohols verbleibende Rückstand in Wasser gelöst und mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wird der Äther abdestilliert und der Rückstand in der üblichen Weise mit Digitonin behandelt. Das Digitonid wird mit Essigsäureanhydrid gekocht, worauf sich beim Erkalten die Hauptmenge des Sterinacetats krystallinisch abscheidet. Der Rest wird nach Abblasen des Anhydrids durch Krystallisation aus Alkohol rein erhalten. Das Acetat wird mit 25proz. Kalilauge verseift, das Sterin mit Äther ausgeschüttelt und durch Umlösen aus Alkohol gereinigt.

Das Sterin ist sehr leicht löslich in Äther, heißem Alkohol, Ligroin und Chloroform, weniger in Aceton, Benzol, Eisessig, in Methylalkohol in der Wärme leicht, in der Kälte schwer. Es schmilzt bei 149—150° und besitzt die Zusammensetzung $C_{27}H_{44}O$. Die Reaktion von Liebermann-Burchhardt ist ähnlich der des Cholesterins und tritt schneller und intensiver ein. Bei der Salkowskireaktion erhält man nur eine gelbrote Färbung. Bei der Behandlung mit Brom bildet sich kein schwerlösliches Dibromid, sondern es tritt nur allmählich eine grüne Färbung ein. Das Acetat schmilzt bei 176—177°, das Benzoat bei 100° zu einer trüben Flüssigkeit, die sich bei 125° plötzlich aufhellt.

[1]) Schreiber u. Lénard: Hämolysehemmende Eigenschaften des Cholesterins und Oxycholesterins. Biochem. Zeitschr. Bd. 54, S. 291. 1903.

[2]) Lifschütz, J.: Quantitative Bestimmung von Oxydationsprodukten des Cholesterins. Biochem. Zeitschr. Bd. 48, S. 373. 1913; Bd. 62, S. 219. 1914.

[3]) Doree: Biochem. journ. Bd. 4, S. 72. 1909. — Page, I. H.: Asteria sterol, a new sterol from the starfish and the sterols of several other marine echinoderms. Journ. of biol. chem. Bd. 57, S. 471. 1923.

[4]) Kossel, A. u. Edlbacher: Beiträge zur chemischen Kenntnis der Echinodermen. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 94, S. 264. 1915.

Im Gewebe des Blinddarmes von Asteropecten findet sich, wahrscheinlich als Ester, das Astrol $C_{23}H_{48}O_3$, das ebenfalls, wenn auch nur schwer, mit Digitonin reagiert. Die Proben von Liebermann und von Salkowski fallen negativ aus, mit Essigsäureanhydrid bildet sich ein niedrigschmelzendes Acetat.

Die Sterine von Echinarachnius parma, Arbacia punctulata, Cummingia teclinoides, Choetopterus pergamentosus und Arenicola cristata sind nach Page mit Cholesterin identisch.

Sterine der Schwämme.

Spongosterin[1]). Das Spongosterin wurde von Henze in dem Schwamm Suberites domuncula gefunden. Das alkoholische Extrakt der getrockneten Schwämme wird eingeengt, der hinterbleibende rotgelbe Rückstand, aus dem sich manchmal beträchtliche Sterinmengen krystallinisch abscheiden, mit Natriumäthylat verseift, der Rückstand in warmes Wasser gegossen und mit Chlorcalcium gefällt. Die ausfallenden Kalkseifen reißen das Sterin mit. Den getrockneten Seifen wird das Sterin zusammen mit Farbstoffen durch warmes Aceton entzogen und die beim Einmengen sich ausscheidenden Krystalle durch Umlösen aus Alkohol gereinigt. Täfelchen oder Blättchen mit gezahntem Rand, die noch nicht absolut rein sind. Aus Äther große rhomboedrische Krystalle. $[\alpha]_D^{25} = -19.59°$ in 4.2856 proz. Chloroformlösung. Schwefelsäure 1 : 5, die Cholesterin rot färbt, greift das Sterin nicht an. Die Reaktion von Liebermann ist positiv, die von Obermüller negativ. Brom wird nicht addiert, vielmehr bildet sich bei der Einwirkung von Brom auf das Acetat ein Monobromderivat, anscheinend ein Substitutionsprodukt. Bei der Behandlung mit Zinkstaub und Eisessig gibt es sein Brom wieder ab und liefert das Sterin zurück. Schmelzpunkt des so gereinigten Präparats 124—125°. Die Analyse führt zu der Formel $C_{27}H_{48}O$.

Das Bromacetat schmilzt bei 151°, das Benzoat bildet rechteckige Täfelchen, die bei 128° schmelzen, ohne beim Abkühlen Farbenerscheinungen darzubieten.

Clionasterin[2]). Aus dem Ätherextrakt des getrockneten Schwammes Cliona celata. Beim Umkrystallisieren des in üblicher Weise bereiteten Unverseifbaren aus heißem Methylalkohol krystallisiert das Sterin in Blättchen vom Schmelzpunkt 137—138°. Wenig löslich in kaltem Methyl- und Äthylalkohol, leicht in Aceton, Petroläther und Essigester. Die Reaktionen von Salkowski und von Liebermann sind positiv. $[\alpha]_D^{18} = -37,04°$ in 1,768 proz. Chloroformlösung. Die Formel ist $C_{27}H_{46}O$, also liegt ein Isomeres des Cholesterins vor. Das Acetat krystallisiert in Blättchen vom Schmelzpunkt 134—135°, das Benzoat in langgestreckten, rechteckigen Blättchen, die bei 143—144° zu einer klaren Flüssigkeit schmelzen. Durch Addition von Brom entsteht ein Dibromid, das scharf bei 114° schmilzt.

Sterine der Insekten.

Bombicesterin. In dem Unverseifbaren des aus den Puppen des Seidenspinners Bombyx mori extrahierten Fettes findet sich neben Kohlenwasserstoffen ein Sterin der Formel $C_{26}H_{43}OH, H_2O$, vom Schmelzpunkt 148° und der spez. Drehung $[\alpha]_D^{15} = -34°$. Es bildet monokline oder trimetrische Krystalle. Mit wasserfreier Ameisensäure liefert es ein Formiat vom Schmelzpunkt 101°; das Acetat schmilzt bei 129° und besitzt die Drehung — 42° bei 15°; das Benzoat

[1]) Henze, M.: Über Spongosterin, das Sterin von Suberites domuncula. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 41, S. 109. 1904; Bd. 55, S. 427. 1908.

[2]) Doree: Biochem. journ. Bd. 4, S. 92. 1909.

krystallisiert in dünnen monoklinen Blättchen, die bei 146° schmelzen und flüssige Krystalle bilden. $[\alpha]_D^{50} = -14{,}63°$. Mit Brom bildet sich ein kleinkrystallinisches Dibromid vom Schmelzpunkt 111°[1]).

b) Die Phytosterine.

Die ursprünglich von Hesse für ein einzelnes chemisches Individuum geprägte Bezeichnung Phytosterin hat sich zu einem Gattungsbegriff aufgelöst, seit sich herausgestellt hat, daß Sterine von gleicher oder ähnlicher Zusammensetzung, aber verschiedener sterischer Gruppierung in großer Zahl im Pflanzenreiche vorkommen. Bei einigen dieser Sterine ist nachgewiesen worden, daß sie aus zwei einander ähnlichen Sterinen bestehen. Es ist nicht unmöglich, daß noch mehr Glieder dieser Gruppe sich bei näherer Untersuchung als derartige Gemische erweisen werden. Da von vielen Phytosterinen nichts weiter bekannt ist, als einige Konstanten und Analysen, die noch dazu bei dem geringen Unterschied im Kohlenstoff- und Wasserstoffgehalt dieser Verbindungen nicht immer viel besagen, sollen im folgenden nur die wichtigsten und besterforschten Glieder dieser Gruppe berücksichtigt werden.

Sitosterin. $C_{27}H_{46}O$.

Das Sitosterin wurde zuerst von Burian, dann von Ritter[2]) in Weizenkeimlingen nachgewiesen und näher untersucht. Später führten Windaus und Hauth den Nachweis, daß es zusammen mit dem Stigmasterin die Sterinfraktion der Calabarbohnen und des Leinöls zusammensetzt[3]) und E. Beschke fand im Sterin der Mohrrüben Sitosterin[4]).

Die Darstellung des Sitosterins erfolgt durch Verseifung des zur Verfügung stehenden Pflanzenfettes mit alkoholischer Kalilauge und Ausfällen der entstandenen Fettsäuren aus wässeriger Lösung in Form ihrer Barytsalze. Diese reißen das Phytosterin vollständig mit. Sie werden gepulvert und mit Aceton extrahiert. Beim Erkalten und weiterem Einengen der Lösung wird das Phytosterin krystallinisch erhalten. Zur Abtrennung des Stigmasterins wird das Steringemisch acetyliert und bromiert, wobei das schwerlösliche Tetrabromids des Stigmasterins ausfällt. Aus dem in den Laugen zurückbleibenden Acetatbromid wird das Brom durch Zinkstaub herausgenommen, das Acetat abgeschieden und mit alkoholischer Kalilauge verseift.

Das Sitosterin bildet nach mehrfachem Umkrystallisieren aus Alkohol prächtige, ganz farblose, fett- bis perlmutterglänzende Blättchen, die länger gestreckt sind, als die des Cholesterins. Es enthält in dieser Form 1 Mol. Krystallwasser und schmilzt bei 136,5—137°. Aus Äther erhält man feine, wasserfreie Nadeln. Die spezifische Drehung beträgt in 3,795 proz. ätherischer Lösung bei 20°—26,71°. Die Farbenreaktionen sind die gleichen, wie die des Cholesterins. Mit Brom bildet es ein ziemlich leicht lösliches und schlecht krystallisierendes Additionsprodukt.

Das Acetat krystallisiert aus Alkohol in Schuppen vom Schmelzpunkt 127 bis 128°, also höher, als das des Cholesterins. Diese Erscheinung hat zur Ausbildung einer Nachweismethode von Fetten pflanzlicher in solchen tierischer

[1]) Menozzi, A. u. A. Moreschi: Studi nel gruppo della colesterina. Atti d. reale accad. dei Lincei, rendiconti, 1. u. 2. Sem. (5) Bd. 17, I., S. 95. 1908.

[2]) Burian, R.: Über Sitosterin. Monatsh. f. Chem. Bd. 18, S. 551. 1897. — Ritter: Über das Phytosterin. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 34, S. 471. 1902.

[3]) Windaus, A. u. Hauth: Notiz über Phytosterin. Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 40, S. 3682. 1907.

[4]) Beschke, E.: Zur Kenntnis der Phytosterine. Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 47, S. 1853. 1914.

Herkunft geführt[1]), bei der die Sterine als Digitonide abgeschieden und aus diesen durch Kochen mit Essigsäureanhydrid, gleich in Form der Acetate gewonnen werden. Das Palmitat bildet glänzende Nadeln und Blättchen vom Schmelzpunkt 90°, das Stearat ebensolche, die bei 89–90° zu einer trüben, bei 118—119° sich klärenden Flüssigkeit schmelzen. Das Oleat schmilzt schon bei 35,5°. Das Benzoat bildet rechtwinklige Tafeln vom Schmelzpunkt 145,5°, die beim Erstarren ähnliche Farbenerscheinungen darbieten, wie das Cholesterinbenzoat. Ein sehr charakteristisches, wenn auch anscheinend in seiner Konstitution noch nicht ganz aufgeklärtes Derivat des Sitosterins, das sehr geeignet zu seiner Charakterisierung ist, bildet sich, wenn Sitosterin mit metallischem Natrium und Amylalkohol behandelt wird. Es krystallisiert aus Aceton in derben Nadeln vom Schmelzpunkt 175° und wurde von Windaus und Hauth als Dihydrositosterin angesprochen. Es ist indessen eine Additionsverbindung verschiedener Sitosterinderivate, die auch durch Digitonin schwer trennbar ist[2]).

Bei der Oxydation liefert Sitosterin ein Keton, das Sitostenon, ist also gleich dem Cholesterin ein sekundärer Alkohol. Durch die glatte Addition von 1 Mol. Brom ist das Vorliegen einer Doppelbindung erwiesen. Bei der durchgreifenden Oxydation erhält man Oxydationsprodukte, die dieselbe Formel und sehr ähnliche Eigenschaften besitzen, wie die entsprechenden Derivate des Cholesterins. Auch gegen rauchende Salpetersäure verhält sich Sitosterin genau wie Cholesterin, indem es ein Nitrositosterylnitrat liefert. Die Isomerie von Cholesterin und Sitosterin wird also durch die mannigfachsten Umformungen nicht aufgehoben. Sie beruht, wie Windaus und Rahlén nachgewiesen haben, nicht auf einer verschiedenen Stellung der Oxygruppe, auch die Lage der Doppelbindung ist nicht ihre Ursache, da bei deren Aufhebung durch katalytische Reduktion der Alkohol Sitostanol entsteht, der vom β-Cholestanol verschieden ist. (Er krystallisiert aus Alkohol in langen Parallelogrammen, die an den spitzen Ecken häufig abgeschrägt sind und schmilzt bei 137°. $[\alpha]_D^6$ in Chloroform = 27,9°.) Es können auch nicht beide Momente zusammen die Isomerie bedingen, da in diesem Falle die beiden gesättigten Kohlenwasserstoffe Sitostan und Cholestan identisch sein müßten. Sitostan ist aber vom Cholestan und von dem stereoisomeren Koprostan deutlich verschieden. Danach bleibt, wenn man nicht ein ganz verschiedenes Kohlenstoffgerüst im Cholesterin und Sitosterin annehmen muß, was bei der Gleichheit der Zusammensetzung und der Ähnlichkeit der Eigenschaften nicht gerade wahrscheinlich erscheint, nur die Annahme einer Stereoisomerie über[2]).

Stigmasterin. $C_{30}H_{50}O$.

Das Stigmasterin begleitet im Öl der Calabarbohnen, im Rüb- und Leinöl und im Öl aus Mohrrüben das Sitosterin, hinter dem es zwar an Menge zurücktritt, von dem es aber wegen der Schwerlöslichkeit seines Acetatbromids verhältnismäßig leicht getrennt werden kann. Aus diesem Bromid (siehe oben Darstellung des Sitosterins) wird das Stigmasterin erhalten, indem zunächst durch Kochen mit schwach verkupfertem Zinkstaub in Eisessiglösung das Brom abgespalten und dann durch alkoholisches Kali die Verseifung bewirkt wird[3]). Das Stigmasterin krystallisiert aus Alkohol mit 1 Mol. Krystallwasser in Blättchen, die bei 170° schmelzen.

[1]) Siehe z. B. Kühn, Bengen u. Wewerinke: Über den Phytosterinnachweis in tierischen Fetten. Zeitschr. f. Untersuch. d. Nahrungs- u. Genußmittel Bd. 29, S. 321. 1915.

[2]) Windaus, A. u. E. Rahlén: Beitrag zur Kenntnis des Sitosterins. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 101, S. 223. 1918.

[3]) Windaus, A. u. A. Hauth: Über Stigmasterin, ein neues Phytosterin. Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 39, S. 4378. 1906.

Die spezifische Drehung in 4,11% Chloroformlösung beträgt — 45,01°, Stigmasterin gibt die Farbenreaktionen der Sterine und reagiert mit Digitonin. Das Acetat krystallisiert in rechteckigen Blättchen und addiert 2 Mol. Brom; das entstehende Tetrabromid erhält man aus Chloroformalkohol in vier- und sechsseitigen Blättchen, die bei 211—212° unter Zersetzung schmelzen. Mit Phosphorpentachlorid entsteht das Chlorid, dessen Tetrabromid bei 180° schmilzt.

Bei der katalytischen Reduktion entsteht der Alkohol Stigmastanol $C_{30}H_{54}O$, der durch Chromsäure zu dem Keton Stigmastanon oxydiert wird. Auch das Stigmasterin ist deshalb ein sekundärer Alkohol, der 2 Doppelbindungen enthält. Bei der Oxydation des Stigmastanols mit Chromsäure entsteht eine Dicarbonsäure $C_{30}H_{52}O_4$, deren Verhalten darauf hinweist, daß sie durch Aufspaltung eines Sechsringes entstanden sein muß.

Es ist wahrscheinlich, daß das Ringsystem des Stigmasterins das gleiche ist, wie das des Cholesterins und Sitosterins, da der ihm entsprechende Kohlenwasserstoff Stigmastan noch 4 Ringe enthält. Die im Stigmasterin mehr vorhandenen 3 Kohlenstoffatome dürften danach in der Seitenkette sehen[1]).

Euphorbon.

Allgemeinere Bedeutung scheint unter den Sterinen höherer Pflanzen noch dem Euphorbon zuzukommen, dessen Sterinnatur Klein und Pirschle dargetan haben[2]). Sie konnten sein Vorhandensein im Milchsaft nicht nur von Euphorbiaceen, sondern auch von anderen milchsaftführenden Pflanzengruppen wahrscheinlich machen.

Zur Darstellung von Euphorbon wird der Acetonextrakt des Ausgangsmaterials mit Natronlauge verseift, das Sterin in Äther aufgenommen und aus diesem oder Petroläther mehrfach umkrystallisiert.

Euphorbon bildet glänzende Krystallnadeln, die in den meisten organischen Lösungsmitteln leicht, in kaltem oder verdünntem Alkohol schwerlöslich, in Wasser unlöslich sind. Aus Petroläther krystallisiertes Euphorbon enthält Lösungsmittel molekular gebunden und schmilzt bei 67—68°, aus Aceton oder Alkohol kommt es in Krystallen vom Schmelzpunkt 115—116° heraus. In Chloroformlösung dreht es $[\alpha]_D^{15} = +16{,}46°$. Die Zusammensetzung und Formulierung des Euphorbons ist noch unsicher. Es reagiert mit Digitonin, und kann mit dessen Hilfe leicht mikrochemisch nachgewiesen werden.

Ergosterin.

Von den Sterinen der Tiere und höheren Pflanzen verschieden sind die Sterine der Pilze, von denen das Ergosterin und Fungisterin in reinem Zustande isoliert sind[3]).

Es ist auch im Hefefett aufgefunden und mit großer Wahrscheinlichkeit mit dem von Ikezuchi beschriebenen „Mykosterin" identifiziert worden[4]), so daß es den Anschein hat, daß es das charakteristische Sterin der Kryptogamen darstellt. Jedenfalls kommt es bei höheren Pflanzen und bei Tieren nicht vor. Das zugänglichste Ausgangsmaterial zur Darstellung von Ergosterin ist die

[1]) Windaus, A. u. J. Brunken: Zur Kenntnis des Stigmasterins. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 140, S. 47. 1924.

[2]) Klein, G. u. K. Pirschle: Nachweis und Verbreitung der Phytosterine im Milchsaft. Biochem. Zeitschr. Bd. 143, S. 457. 1923.

[3]) Tanret, C.: Über Ergosterin und Fungisterin. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 147, S. 75. 1908; Ann. de chim. et de phys. (8) Bd. 15, S. 313. 1908.

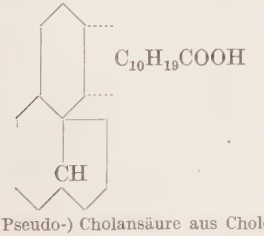
[4]) Mac Lean, I. S. u. E. M. Thomas: The nature of yeast fat. Biochem. journ. Bd. 14, S. 483. 1920.

Hefe, von der 1 kg etwa 1.5 g liefert[1]). Zur Darstellung wurde der eingeengte Alkoholextrakt von 10 kg Hefe mit der gleichen Menge Wasser versetzt und dann mit Äther extrahiert. Der Ätherrückstand wurde in Petroläther gelöst und schied dann beim Verweilen in einer Kältemischung einen weißen krystallinischen Niederschlag ab, der nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 154° schmolz. Die Krystalle sind feine, silbrig glänzende Blättchen, die vor Licht und Luft geschützt werden müssen, da sie sich sonst gelb färben. Der Essigsäureester schmilzt bei 180,5°, das Propionat bei 147,5° (Tanret). Ergosterin ist in Äther, Chloroform und Aceton viel schwerer löslich, als die anderen Sterine. Seine spez. Drehung beträgt $[\alpha]_D = -132°$ in Chloroform. Bei der katalytischen Hydrierung des Acetats in Gegenwart von kolloidalem Palladium nimmt es 6 Atome Wasserstoff auf und geht in das Acetat des gesättigten Alkohols $C_{27}H_{48}O$ über. Ergosterin enthält somit 3 Doppelbindungen. Der gesättigte Alkohol, das Ergostanol, krystallisiert in feinen Blättchen vom Schmelzpunkt 129°. Bei Ersatz der Hydroxylgruppe durch Chlor und nachfolgender Reduktion mit Natrium und Amylalkohol wird ein Kohlenwasserstoff Ergostan gebildet, der weiße Krystallblättchen vom Schmelzpunkt 72—73° bildet. Er ist nicht identisch mit den Reduktionsprodukten des Cholesterins und des Sitosterins, so daß das Ergosterin von diesen außer durch die geringere Sättigung mit Wasserstoff auch durch die sterische Anordnung der Atome verschieden sein muß. $[\alpha]_D^{20}$ in 0.284% ätherischer Lösung = + 24,5°. Bei der Oxydation des Ergostanols mit Chromsäure entsteht das Keton Ergostanon, weiße, bei 56—57° schmelzende Nädelchen. Ergosterin verbindet sich mit Digitonin und schützt gegen die Saponinhämolyse. Leicht erkennbar ist es an seinem Verhalten bei der Salkowskischen Reaktion, bei der sich Schwefelsäure tiefrot färbt, während das Chloroform farblos bleibt.

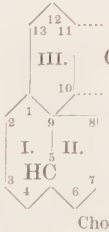
Das *Fungisterin* wurde von Tanret im Mutterkorn mit dem Ergosterin vergesellschaftet gefunden und von ihm durch seine größere Ätherlöslichkeit getrennt. Es krystallisiert mit 1 Mol. Wasser in Blättchen, die bei 144° schmelzen. $[\alpha]_D = -22,4°$. Schmelzpunkt 144°, des Acetats 156°.

5. Die Gallensäuren.

Wenn man Cholestan und Pseudocholestan, die beiden Grundkohlenwasserstoffe der Cholesterinreihe, vorsichtig mit Chromsäure in Eisessiglösung oxydiert, so spalten sie 1 Mol. Aceton ab und gehen in Monocarbonsäuren der Formel $C_{24}H_{40}O_2$ über, die noch die Stereoisomerie der Ausgangskörper zeigen, also das Wasserstoffatom am Kohlenstoff 5 in verschiedener räumlicher Anordnung besitzen. Ihre Konfiguration ist demnach die folgende:



(Pseudo-) Cholansäure aus Cholestan.



Muttersubstanz der Cholsäure, Desoxy-, Cheno- und Lithocholsäure.

Cholansäure aus Pseudocholestan[2]).

[1]) Windaus, A. u. W. Grosskopf: Über das Ergosterin der Hefe. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 124, S. 8. 1923.

[2]) *Anmerkung bei der Korrektur.* Nach den neuesten Feststellungen von Windaus (Ann. d. Chem. Bd. 447, S. 233. 1926) ist C_1 der Sitz der Stereoisomerie der Cholan- und Pseudo- oder Allocholansäure.

Von diesen beiden Säuren ist das Derivat des Pseudocholestans identisch mit einer Säure, die schon vorher unter dem Namen Cholancarbonsäure als Reduktionsprodukt der Gallensäuren von Wieland und Weil beschrieben worden war. Durch diese Reaktion ist die nahe chemische Verwandtschaft der Gallensäuren mit dem Cholesterin bewiesen[1]) Damit ergibt sich die Veranlassung, diese Säuren im Anschluß an die Sterine zu behandeln.

Die Derivate der Cholansäure sind in der Galle des Menschen und der Tiere in Form gepaarter Verbindungen mit Taurin und Glycin enthalten. Diese gepaarten Verbindungen werden an anderer Stelle (siehe das Kapitel Galle) besprochen. Die Cholansäureabkömmlinge, die auch unter dem Namen Cholalsäuren zusammengefaßt werden, sind Mono-, Di- oder Trioxycholansäuren. Die meisten leiten sich von der Cholansäure aus Pseudocholestan ab.

Im einzelnen sind die folgenden Verbindungen genauer bekannt:

Lithocholsäure, Monoxycholansäure $C_{24}H_{40}O_3$;

Desoxycholsäure, Dioxycholansäure $C_{24}H_{40}O_4$;

Cheno- oder Anthropodesoxycholsäure $C_{24}H_{40}O_4$;

Hyocholsäure, 3,13-Dioxycholansäure $C_{24}H_{40}O_4$;

Cholsäure, Trioxycholansäure $C_{24}H_{40}O_5$.

Die Gallensäuren sind durch folgende gemeinsamen Reaktionen ausgezeichnet.

Bei der Destillation im gewöhnlichen oder Hochvakuum spalten die Gallensäuren Wasser ab und gehen in Cholen-, Choladien- oder Cholatriensäure über[2]). Die Wasserabspaltung erfolgt zunächst unter Anhydridbildung, im weiteren Verlauf werden alkoholische Hydroxyle unter Zustandekommen von Doppelbindungen abgespalten. Das hierbei freiwerdende Wasser löst die Anhydridbindungen wieder auf[3]). Die ungesättigten Säuren lassen sich auf katalytischem Wege hydrieren und liefern dabei die gleiche Cholansäure[2]) (mit einziger Ausnahme der Hyodesoxycholsäure).

Bei vorsichtiger Oxydation gehen die Gallensäuren in Dehydrosäuren über, indem die alkoholischen Hydroxyle zu Carbonylgruppen oxydiert werden[4]). Sämtliche Carbonylgruppen haben Ketoncharakter, so daß daraus für alle Hydroxyle der sekundäre Charakter gefolgert werden kann.

Durch Reduktion mit amalgamiertem Zink und Salzsäure nach Clemmensen lassen sich die Ketogruppen zu Methylen reduzieren, so daß ebenfalls Cholansäuren entstehen[5]). Von dieser Reaktion hat vor allem Windaus bei seinen Arbeiten über die Konstitution der Gallensäuren vielfach Gebrauch gemacht.

Die beiden Hydroxylgruppen der Desoxycholsäure nehmen dieselben Plätze ein, wie zwei von denen der Cholsäure[6]). Trotzdem nehmen die Versuche zum oxydativen Abbau der beiden Säuren in den ersten Stadien verschiedenen Verlauf, so daß sie bei den einzelnen Säuren behandelt werden müssen.

[1]) Windaus, A. u. K. Neukirchen: Die Umwandlung des Cholesterins in Cholansäure. Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 52, S. 1915. 1919.

[2]) Wieland, H. u. F. Weil: Untersuchungen über die Cholsäure. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 80, S. 287. 1912.

[3]) Wieland, H. u. E. Boersch: Untersuchungen über die Gallensäuren. IX. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 110, S. 143. 1920.

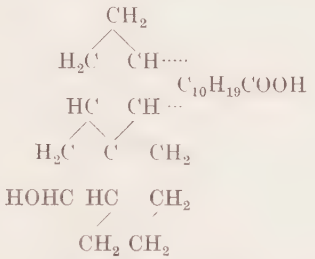
[4]) Hammarsten, O.: Über Dehydrocholalsäure, ein neues Oxydationsprodukt der Cholalsäure. Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 14, S. 71. 1881.

[5]) Wieland, H. u. E. Boersch: Die Reduktion der Dehydrocholsäure und Dehydrodesoxycholsäure. Anh. V. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 106, S. 190. 1919.

[6]) Borsche, W. u. E. Rosenkrantz: Untersuchungen über die Konstitution der Gallensäuren. I. Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 52, S. 342. II. Ebenda Bd. 52, S. 1353. 1919.

Lithocholsäure, 3-Oxycholansäure.

Die Lithocholsäure wurde von H. Fischer[1]) gelegentlich seiner Arbeiten über die Gallenfarbstoffe in Rindergallensteinen gefunden. Sie bildet einen regelmäßig, wenn auch nur in der kleinen Menge von 1—2 g in 100 kg vorkommenden Bestandteil der normalen Rindergalle[2]). Zur Darstellung aus Rindergallensteinen behandelte Fischer das mit Äther vorextrahierte Gallensteinpulver mit Salzsäure und extrahierte die nunmehr frei gemachten Säuren mit Äther. Aus den eingeengten Extrakten schied sich die Säure in harten Krystallkrusten ab. Sie löst sich in heißem Ammoniak, krystallisiert aber in freier Form wieder aus. Zum Umkrystallisieren eignet sich verdünnter Alkohol, aus dem sie in langen Prismen herauskommt. In Bicarbonat und Soda ist die Säure erst in der Hitze löslich. Von organischen Lösungsmitteln nimmt sie Alkohol leicht,



Lithocholsäure $C_{20}H_{40}O_3$.

Chloroform und Tetrachloräthan, sowie Eisessig mäßig leicht, Äther, Essigester und Ligroin schwer auf. In Wasser ist sie ebenfalls schwer löslich. Der Schmelzpunkt liegt bei 184 –186 °, die spezifische Drehung beträgt in 1,75% alkoholischer Lösung + 32,14°. Mit konzentrierter Schwefelsäure ergibt die Lithocholsäure starke Fluorescenz, die Pettenkoferssche Probe ist positiv, die Jodreaktion von Mylius dagegen absolut negativ. Bei der Liebermann-Burchardschen Probe erhält man eine leichte grünblaue Färbung. Bei vorsichtiger Oxydation mit Chromsäure entsteht Dehydrolithocholsäure $C_{24}H_{38}O_3$, bei der Destillation im Hochvakuum Cholensäure $C_{24}H_{38}O_2$, die katalytisch zu Cholansäure reduziert werden kann. Bei der Oxydation mit Salpetersäure entsteht eine Tricarbonsäure, Lithobiliansäure $C_{24}H_{38}O_6$, die bei der Brenzreaktion eine Ketogruppe liefert. Die Oxygruppe, an deren Stelle die Öffnung des Ringes erfolgt ist, muß also nach der Blancschen Regel in einem Sechsring gestanden haben. Wahrscheinlich befindet sie sich an dem Kohlenstoffatom 3 in Ring I[3])

Desoxycholsäure, 3, 7-Dioxycholansäure. $C_{24}H_{40}O_4$.

Die Desoxycholsäure wurde in gefaulter Galle von Mylius[4]) aufgefunden und zunächst als ein durch Fäulnis entstandenes Reduktionsprodukt der Cholsäure aufgefaßt, eine Anschauung, die später durch Wieland und Sorge sowie durch Pregl als unzutreffend erwiesen wurde. Die Desoxycholsäure ist vielmehr

[1]) Fischer, H.: Zur Kenntnis der Gallenfarbstoffe. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 73, S. 204. 1911.

[2]) Wieland, H. u. Weyland: Untersuchungen über Gallensäuren. VIII. Über Lithocholsäure. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 110, S. 123. 1920.

[3]) Wieland, H. u. Weyland: Untersuchungen über die Gallensäuren. VIII. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 110, S. 123. 1920.

[4]) Mylius, F.: Zur Kenntnis der Pettenkoferschen Gallensäurereaktion. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 11, S. 492. 1882.

ein regelmäßiger Bestandteil der frischen Galle[1]). Sie ist auch mehrfach, zuletzt in mehreren Fällen beim Menschen von Möbner[2]) als Bestandteil von Gallenkonkrementen festgestellt worden.

Zu ihrer Darstellung werden 11 l Rindergalle mit 150 g Natriumhydroxyd in einem eisernen Topf mit Deckel 24 Stunden gekocht und dann die Flüssigkeit auf ein Viertel ihres Volumens eingeengt. Nach dem Erkalten wird in einer 10-Liter-Flasche Äther bis zur Sättigung und dann 180 ccm Eisessig in kleinen Portionen zugesetzt, wobei man übermäßige Schaumbildung durch Zusatz kleiner Äthermengen in Schranken hält. Nunmehr werden vier Fünftel der berechneten Salzsäuremenge, etwa 500 ccm einer 22 proz. Säure, portionsweise zugesetzt, wobei man wieder die Schaumbildung durch Ätherzusatz bekämpft. Nunmehr wird während 3 Stunden häufig geschüttelt, bis sich im oberen Teil der Flasche Krystalle zeigen. Durch Impfen kann man die Krystallisation sehr beschleunigen. Nach 12 Stunden ist die braune Flüssigkeit von Krystallen durchsetzt und wird nunmehr mit dem Rest der Salzsäure, 120 ccm, versehen. Nach 48 stündigem Stehen in der Kälte saugt man die Krystalle ab und rührt sie mit Alkohol zu einem flüssigen Brei an. Dabei geht die Hauptmenge der Desoxycholsäure in Lösung, während Chol- und Choleinsäure zurückbleiben. Die Flüssigkeit wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand durch Äther von Fettsäuren befreit. Die Desoxycholsäure wird dann aus Eisessig umkrystallisiert, bis man den Schmelzpunkt 145° erhält. Aus der wässerigen Lauge der ersten Krystallisation scheidet sich ein Öl ab, das noch Desoxycholsäure enthält. Es wird mit 200 ccm Aceton versetzt und mit Äther 3—5 mal extrahiert. Der Destillationsrückstand der vereinigten ätherischen Lösungen krystallisiert über Nacht und liefert weitere Desoxycholsäuremengen[3]).

Desoxycholsäure ist nur aus alkoholischen Lösungen in freier Form zu erhalten. Mit allen anderen organischen Lösungsmitteln bildet sie außerordentlich beständige Additionsverbindungen. Weitgehend vorgereinigte Desoxycholsäure kommt aus der 2,5 fachen Menge Äthylalkohol in großen glänzenden Aggregaten des tetragonalen Systems heraus. Nach kurzem Trocknen im Vakuum besitzen diese den Schmelzpunkt 125°, zerfallen aber bei längerem Trocknen bei 110° im Hochvakuum zu kreidigen Pseudomorphosen, die bei 172° schmelzen. Eisessig, Essigester, Äther und Aceton können nur durch tagelanges Trocknen im Hochvakuum bei 130° entfernt werden[4]). Die spezifische Drehung beträgt in 2,0344% Lösung bei 20° + 57,02°. Der Äthylester kristallisiert in kugeligen Aggregaten feiner Nadeln und schmilzt bei 81°. $[\alpha]_D^{20}$ in 2,03% alkoholischer Lösung + 49,66°.

Die hervorstechendste Eigenschaft der Desoxycholsäure ist ihre Fähigkeit, mit Fettsäure und anderen Verbindungen aus allen Gebieten der organischen Chemie festgefügte Verbindungen, die sog. Choleinsäuren, zu bilden. Von den Fettsäuren geben alle von der Stearin- bis herab zur Essigsäure schön krystallisierende Verbindungen, nur die Ameisensäure nicht. Dabei wird die chemische Energie für die Bindung von den Methyl- und Methylen-, nicht von den Carboxylgruppen der Fettsäuren hergegeben. Die Zahl der Desoxycholsäuremoleküle, die ein

[1]) Wieland, H. u. H. Sorge: Die strukturellen Beziehungen zwischen Cholsäure und Desoxycholsäure. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 98, S. 59. 1916/17.

[2]) Mörner, C. Th.: Eine Sondergruppe von Enterolithen beim Menschen. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 130, S. 24. 1923; s. a. Küster, W.: Vorkommen von Desoxycholsäure in Gallensteinen. Ebenda Bd. 69, S. 464. 1910. — Salkowski, E.: Zur Kenntnis der menschlichen Gallensteine. Ebenda Bd. 98, S. 281. 1917.

[3]) Pregl, F. u. H. Buchtala: Über die Isolierung der spezifischen Gallensäuren. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 74, S. 198. 1911.

[4]) Vgl. dazu Mörner: Untersuchungen über die molekulare Beständigkeit der Acetocholeinsäure. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 138, S. 177. 1924.

Fettsäuremolekül binden, steigt mit dem Molekulargewicht der Fettsäure, aber nicht in genau arithmetischer Proportion. So enthält die Essigsäureverbindung die Komponenten im Verhältnis 1 : 1, die Stearinsäurecholeinsäure im Verhältnis 1 : 8. In den desoxycholsauren Salzen tritt die Bindungskraft noch stärker hervor, als in der freien Säure. In Wasser ganz unlösliche Stoffe, wie Naphthalin, Cholesterin, Campher, Xylol können durch wässerige Lösungen von desoxycholsauren Salzen in Lösung gebracht werden. Die Lösungen zeigen Neigung zur Bildung von Dissoziationsgleichgewichten. Den Fettsäureverbindungen kann die Fettsäure durch Kochen mit Xylol entzogen werden, wobei die Xylolverbindung ausfällt, während die Fettsäuren nach dem Abfiltrieren und Abtreiben des Xylols mit Wasserdampf leicht rein erhalten werden.

Die Glyko- und Tauredesoxycholsäure, die aus der Desoxycholsäure über das Hydrazid durch Überführung in das Azid mit salpetriger Säure und Umsetzung mit Glycin und Taurin erhalten werden können, zeigen die Fähigkeit zur Choleinsäurebildung nicht mehr, dagegen üben ihre Salze die gleiche lösende Wirkung aus, wie die desoxycholsauren Salze[1]).

Von Derivaten der Desoxycholsäure seien die Diformylverbindung, prachtvolle, bei 193° schmelzende Prismen, und die Monoacetylverbindung genannt, die beim Kochen der Säure mit Eisessig entsteht und aus Alkohol in Krystallen herauskommt, die zunächst unter Aufschäumen bei 95°, dann bei 161—162° scharf schmelzen[2]). Beim Erhitzen auf über 300° im Hochvakuum geht die Desoxycholsäure in Choladiencarbonsäure über, die in feinen flachen Nadeln vom Schmelzpunkt 132—133° krystallisiert. Sie ist in allen organischen Lösungsmitteln leicht löslich, zum Umkrystallisieren eignet sich Alkohol. Die Liebermannsche Reaktion zeigt nacheinander rote, braune und olivgrüne Töne. Gleichzeitig tritt, wie auch beim Behandeln mit konzentrierter Schwefelsäure allein, intensive grüne Fluorescenz auf. Bei der katalytischen Hydrierung wird Cholancarbonsäure erhalten.

Desoxycholsäure wird von den üblichen Oxydationsmitteln in mannigfachster Weise angegriffen, zu einer Abspaltung von Kohlenstoffatomen oder Verbänden, von solchen kommt es jedoch nur schwierig. Immerhin hat das systematische Studium dieser Oxydationsprozesse, wie es Wieland mit seinen Schülern in zahlreichen Arbeiten durchgeführt hat, Aufschlüsse geliefert, die auch ohne die von Windaus hergestellte Verbindung mit dem schon früher weitgehend geklärten Cholesterin den größten Teil des Gallensäuremoleküls zu formulieren gestatten.

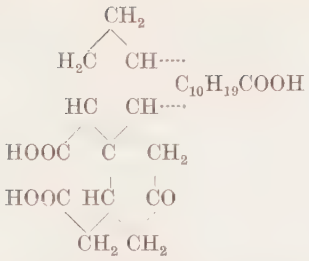
Gelinde Oxydation mit Chromsäure führt die Desoxycholsäure in die Diketosäure Dehydrodesoxycholsäure über, die in unregelmäßig gestatteten, glänzenden Blättchen krystallisiert und um $[\alpha]_D^{20} = +92{,}09°$ dreht. Durch die Reduktion nach Clemmensen wird sie in Cholancarbonsäure übergeführt.

Bei gemäßigter Oxydation mit Kaliumpermanganat oder starker Salpetersäure entstehen nebeneinander die Ketotricarbonsäuren Desoxybilian- und Isodesoxybiliansäure $C_{24}H_{36}O_7$. Bei ihrer Bildung wird das Stadium der Dehydrodesoxycholsäure passiert. In beiden Säuren ist derselbe Ring geöffnet, und zwar kommt die Isomerie dadurch zustande, daß die Oxydation beiderseits der Ketogruppe angreift. Die weiteren Untersuchungen haben zu folgenden Formeln für die beiden Säuren geführt[3]).

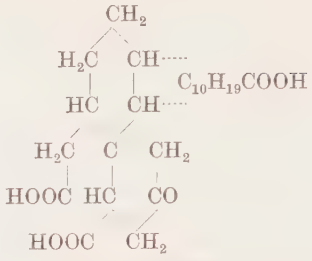
[1]) Wieland, H.: Über die Glyko- und Taurodesoxycholsäure. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 106, S. 181. 1919.

[2]) Wieland, H. u. E. Boersch: Untersuchungen über die Gallensäuren. IX. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 110, S. 143. 1920.

[3]) Wieland, H. u. A. Kulenkampff: Beiträge zum Abbau der Desoxycholsäure. VI. Abh. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 108, S. 295. 1919/20.



Desoxybiliansäure.



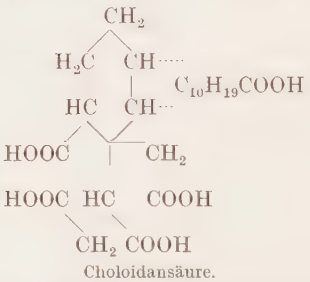
Isodesoxybiliansäure.

Die eine Ketogruppe der Dehydrodesoxycholsäure und die eine Hydroxylgruppe der Desoxycholsäure ist an Stelle der beiden Formeln gemeinsamen Carboxylgruppe anzunehmen (C_3).

Die Desoxybiliansäure schmilzt bei 293—295° und dreht die Ebene des polarisierten Lichtes in 1,2988% alkoholischer Lösung um $[\alpha]_D^{22} = +93{,}7°$. In Wasser ist die Säure so gut wie unlöslich, in Eisessig schwerlöslich.

Die Isodesoxycholsäure entsteht bei der Oxydation nur in etwa 10 Proz. Ausbeute.

Durch Salpetersäure von der Dichte 1,4 wird Desoxybiliansäure und auch Desoxycholsäure direkt zur Choloidansäure, einer Pentacarbonsäure der Formel $C_{24}H_{36}O_{10}$ oxydiert. In dieser ist auch an Stelle der zweiten Oxygruppe der Desoxycholsäure die Öffnung des Ringes erfolgt. Wieland gibt der Choloidansäure die Struktur



Choloidansäure.

Die zweite Oxygruppe ist in der Stellung 7 anzunehmen. Stände sie an 6, so müßte sich die Isodesoxybiliansäure wie eine β-Ketosäure verhalten, was nicht der Fall ist[1]). Stellung 8 kommt für die Hydroxylgruppe aus einer Reihe von Gründen nicht in Frage, die aufzuzählen hier zu weit führen würde[2]).

Choloidansäure kommt aus verdünntem Eisessig in breiten Nadeln heraus, die Krystallwasser enthalten. Nach dem Trocknen beginnt sie bei 290° zu sintern und liefert bei 306° eine gelbbraune Schmelze. $[\alpha]_D^{13}$ in 1,493% alkoholischer Lösung = + 40,19°.

Beim Erhitzen geht die Choloidansäure in Brenzcholoidansäure über, wobei aus einem Carboxylgruppenpaar je 1 Mol. Wasser und Kohlensäure abgespalten und eine Ketogruppe gebildet wird, während das andere lediglich durch Wasserabspaltung Säureanhydrid bildet. Nach der Blancschen Regel muß also das erste Paar in einem Sechsring, das zweite in einem Fünfring liegen.

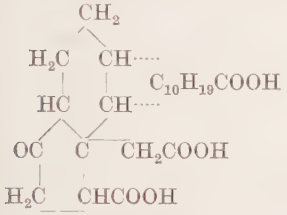
Die Anhydridbindung ist durch Behandeln mit Kalilauge leicht zu lösen und man erhält eine Ketocarbonsäure $C_{23}H_{34}O_7$, aus der bei der Oxydation mit

[1]) Wieland, H.: Zur Kenntnis der Choloidansäure. Abh. VIII. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 108, S. 306. 1920.

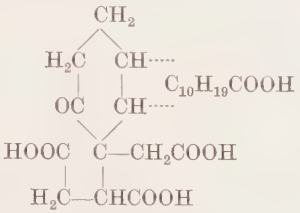
[2]) Wieland, H. u. F. Adickes: Der Abbau der Isodesoxybiliansäure. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 120, S. 232. 1922. Abh. XIII.

Kaliumpermanganat eine Ketotetracarbonsäure $C_{23}H_{34}O_9$ hervorgeht. Sie hat den Namen Prosolanellsäure erhalten.

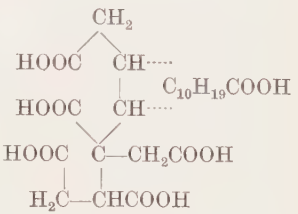
Oxydiert man sie mit rauchender Salpetersäure weiter, so erfolgt an der Stelle der Ketogruppe wiederum eine Ringöffnung und man erhält eine Säure $C_{23}H_{34}O_{12}$, die nur noch einen Ring enthält und deshalb von Wieland als Solanellsäure bezeichnet wird. Die Solanellsäure entsteht auch direkt bei der Oxydation der genannten Säure $C_{23}H_{34}O_7$ mit rauchender Salpetersäure.



Hydratsäure $C_{23}H_{34}O_7$.



Prosolanellsäure.



Solanellsäure.

Brenzcholoidansäure $C_{23}H_{32}O_6$ schmilzt bei 222° und dreht in 1% alkoholischer Lösung um $[\alpha]_D^{13} = +55{,}8°$.

Bei der Aufspaltung mit Kali entstehen 2 Stereoisomere, von denen das Ausgangsprodukt für die weitere Oxydation, die α-Form, beim Arbeiten in der Kälte in überwiegender Menge gebildet wird. Sie dreht in 1,216% alkoholischer Lösung um 90,62° nach rechts, die isomere Verbindung um 56,3° nach links.

Die Prosolanellsäure krystallisiert in zu Kugeln geballten glänzenden Nädelchen. Sie schmilzt bei 220° und dreht in 1% alkoholischer Lösung um $[\alpha]_D^{16} = +75{,}5°$.

Solanellsäure endlich bildet Rosetten von glänzenden Nädelchen, schmilzt bei 202—203° und dreht um $[\alpha]_D^{14} = +35{,}1°$ in 1% alkoholischer Lösung.

Der weitere Abbau der Solanellsäure führt zu einer ursprünglich Norsolanellsäure genannten Hexacarbonsäure $C_{22}H_{32}O_{12}$, die sich als identisch mit der Biloidansäure (S. 211) erwies[1]).

Als Additionsprodukt eines Gemisches von Palmitin- und Stearinsäure an Desoxycholsäure hat sich die von Latschinoff[2]) in der Galle entdeckte Choleinsäure erwiesen[3]). Sie gibt ihren Fettsäuregehalt beim Erhitzen im Hochvakuum und beim Sieden mit Eisessig ab. Bei der Aufarbeitung des bei der Spaltung von Galle erhaltenen Säuregemisches begleitet sie die Desoxycholsäure. Durch eine Eisessigbehandlung des Gemisches kann man mithin auch die in Form von Choleinsäure vorhandene Desoxycholsäure mitgewinnen.

Chenodesoxycholsäure, Anthropodesoxycholsäure, 3, 13(?)-Dioxycholansäure. $C_{21}H_{10}O_4$.

Dieses Isomere der Desoxycholsäure wurde gleichzeitig von Windaus, Bohnen und Schwarzkopf in der Gänsegalle[4]) und von Wieland und Reverey in der menschlichen Galle[5]) aufgefunden, nachdem schon 1859 Heintz und

[1]) Wieland, H. u. O. Schlichting: Ciliansäure, Ciloidansäure und Biloidansäure. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 123, S. 213 u. 218. 1922.

[2]) Latschinoff, P.: Über eine der Cholsäure analoge Säure. Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 18, S. 3039. 1885; Bd. 19, S. 1140; Bd. 20, S. 1043. 1053. 1887.

[3]) Wieland, H. u. Sorge: Zur Kenntnis der Gallensäuren. II. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 98, S. 1. 1916/17.

[4]) Windaus, A., A. Bohnen u. E. Schwarzkopf: Über die Chenodesoxycholsäure. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 140, S. 166. 1924.

[5]) Wieland, H. u. G. Reverey: Untersuchungen über die Gallensäuren. XXI. Abh. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 140, S. 186. 1924.

Wislicenus das Vorkommen einer besonderen Säure in der Gänsegalle, 1886 Schotten das einer „Fellinsäure" in der menschlichen Galle behauptet hatten, allerdings in beiden Fällen anscheinend auf Grund von Untersuchungen an unzureichend gereinigtem Material. In der Gänsegalle ist die Chenodesoxycholsäure die vorherrschende Säure, während sie aus Menschengalle nur durch ein schwieriges Trennungsverfahren zu erhalten ist.

Darstellung aus Gänsegalle: 250 ccm Gänsegalle werden mit 1 l Wasser und 100 g KOH während 10 Stunden im Autoklaven auf 130—140° erhitzt, verdünnt und mit Salzsäure angesäuert, wobei die Gallensäuren als gelbbraune salbenartige Masse ausfallen. Aus der alkoholisch-wässerigen Lösung werden die petrolätherlöslichen Bestandteile ausgeschüttelt. Von dem Rückstand der alkoholischen Lösung werden 150 g in 300 ccm Alkohol gelöst mit einer Lösung von 30 g Natrium in 400 ccm Alkohol, 2 Stunden lang gekocht, worauf beim Einengen die Masse zu einem Krystallbrei des Natriumsalzes erstarrt. Die weitere Reinigung erfolgt über das schönkrystallisierende Barytsalz. Die freie Säure wird aus dem Natriumsalz beim Ansäuren mit Salzsäure in weißen, in Petroläther unlöslichen Flocken erhalten. Sie löst sich leicht in Alkohol, Aceton und Eisessig und kommt aus Essigester in Form gequollener Drusen heraus, die an der Luft schrumpfen. Schmelzpunkt 140°.

Wieland und Reverey isolieren die Säure aus dem Gemisch der nach der Verseifung menschlicher Galle erhaltenen Natriumsalze durch Ausfällen der Säuren, Extraktion mit Petroläther, Wiederauflösen in Ammoniak und fraktioniertes Ansäuern unter Äther. Die einzelnen Ätherfraktionen werden getrocknet und zum Sirup eingeengt, wobei sich die Hauptmenge der Chol- und Choleinsäure in blendend weißen Krystallen abscheidet. In den letzten Ätherauszügen ist die Anthropodesoxycholsäure soweit angereichert, daß sie über das Barytsalz isoliert werden kann. Dieses wird bei fraktioniertem Zusatz von Bariumchloridlösung zu der Lösung der Säuren in 10% Ammoniak in Form von feinen, flimmernden Krystallschuppen erhalten. Das Natriumsalz kann durch Umkrystallisieren aus Methylalkohol von den letzten Resten von Desoxycholsäure befreit werden. Die freie Säure ist ein sandiges, weißes Pulver, das keine krystallinische Struktur zeigt. Nur aus Essigester wird sie in schaufelförmigen Krystallen erhalten. $[\alpha]_D$ in 2% alkoholischer Lösung $= +11{,}1°$.

Die Säure ist nahezu ohne Geschmack. Bei der Liebermann-Burchardschen Reaktion erhält man zuerst eine tiefrotbraune, in dünnen Schichten kirschrote Färbung, die dann in braunoliv übergeht. Die Säure bildet keine Additionsverbindungen vom Typ der Choleinsäuren, hält aber Essigester zähe fest. Die Alkalisalze besitzen dagegen das typische Lösungsvermögen für Alkaliseifen:

Bei 8 stündigem Erhitzen der Säure mit der doppelten Menge wasserfreier Ameisensäure bildet sich die charakteristische Formylverbindung, die in feinen, zu Sternen vereinigten Nadeln krystallisiert und bei 137° schmilzt, wieder fest wird und dann bei 172° endgültig schmilzt.

Bei der Destillation im Vakuum wird Choladiencarbonsäure erhalten, die vielleicht ein Gemisch von Isomeren darstellt.

Bei der Oxydation mit Chromsäure erhielten Windaus, Bohnen und Schwarzkopf eine Dehydrochenodesoxycholsäure, deren Methyl- und Äthylester gut krystallisieren. Die freie Säure $C_{24}H_{36}O_4$ schmilzt bei 153° und geht bei der Reduktion nach Clemmensen in Cholansäure über, die auch aus der Choladiensäure durch katalytische Hydratation erhalten wird.

Bei energischer Reduktion der Dehydrosäure entsteht Chenodesoxybiliansäure $C_{24}H_{36}O_7$, die bei der Reduktion nach Clemmensen in Lithobiliansäure $C_{24}H_{36}O_6$ übergeht. Damit ist für die eine, zur Aufspaltung des Ringes 1 führende

Oxygruppe der Chenodesoxycholsäure die Stellung 3 bewiesen. Die andere muß sich, da sie leicht durch Reduktionsmittel angegriffen wird, an einer anderen Stelle befinden, wie in der Desoxycholsäure. Es kommt nach einer Ansicht, die sowohl WINDAUS wie WIELAND aussprechen, für sie in erster Linie die Stellung 13 in Frage.

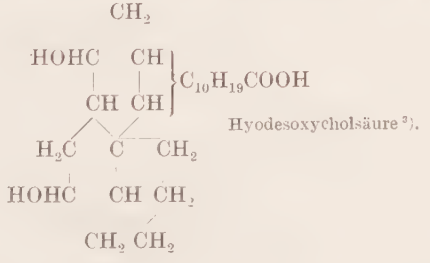
Hyodesoxycholsäure. $C_{24}H_{40}O_4$.

In der Schweinegalle findet sich eine eigenartige Hyoglykocholsäure, deren Natriumsalz nach HAMMARSTEN erhalten wird, wenn man die Galle mit so viel Kochsalz versetzt, daß der entstehende Niederschlag sich beim Erwärmen eben noch vollständig auflöst[1]). Bei der Spaltung zerfällt sie in Glykokoll und Hyodesoxycholsäure, die mit der Desoxycholsäure isomer, aber von ihr in ihren Eigenschaften sehr verschieden ist[2]). Zum Beispiel ist sie zur Choleinsäurebildung nicht befähigt.

Zur Darstellung wird das Hyoglykodesoxycholat in 15 proz. Kalilauge gelöst und im Autoklaven auf 135° erhitzt. Die Säure wird durch Salzsäure gefällt und mehrmals aus Essigester umgelöst, aus dem man sie in feinen Nadeln gewinnt. Aus Eisessig, Alkohol oder Benzol werden vierseitige Blättchen vom Schmelzpunkt 196° erhalten. Aceton, Essigester, Äther und Wasser lösen die Säure nur schwer. Das Kalisalz krystallisiert in feinen Nadeln. Die Säure gibt die PETTENKOFERsche Reaktion. Sie besitzt keinerlei Geschmack.

Bei vorsichtiger Oxydation mit Chromsäure wird die Dehydrosäure erhalten, die mit 1 Mol. Wasser in vierseitigen, bei 161,5—162° schmelzenden Blättchen krystallisiert. Schmelzpunkt wasserfrei 203°.

Beim Kochen mit Kalilauge tritt eine rotbraune Färbung auf. Bei der Reduktion der Dehydrosäure nach CLEMMENSEN entsteht nicht die gewöhnliche Cholansäure, sondern das durch Oxydation von Cholestan zu erhaltende Stereoisomere. Aus diesem Grunde ist die Säure von WINDAUS ursprünglich in die Pseudo- oder Allocholansäurereihe gewiesen worden. Da aber die Mehrzahl ihrer Reaktionen, z. B. der Übergang in Cholansäure bei der katalytischen Hydrierung der Hyocholadiensäure, sie mit der Cholansäure verknüpft, wird sie neuerdings von WINDAUS in deren Reihe gestellt und als 3,13-Dioxycholansäure formuliert.



Hyodesoxycholsäure[3]).

Cholsäure, 3, 7, 12-Trioxycholansäure. $C_{24}H_{40}O_5$.

Cholsäure steht unter den hydroaromatischen Paarlingen der Gallensäuren der Menge nach im Vordergrunde. Bei ihrer Darstellung geht man am besten

[1]) HAMMARSTEN, O.: Darstellung der Gallensäuren. Abderhaldens Handb. d. biol. Arbeitsmethoden Abt. I, T. 6, S. 216.

[2]) WINDAUS, A. u. A. BOHNEN: Über Hyoglykodesoxycholsäure und über Hyodesoxycholsäure. Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 433, S. 278. 1923. — WINDAUS, A.: Über verwandtschaftliche Beziehungen zwischen Cholesterin und Gallensäuren. Zeitschr. f. angew. Chem. Bd. 36, S. 309. 1923.

[3]) WINDAUS, A.: Über die Konstitution der Hyodesoxycholsäure. Ann. d. Chem. Bd. 447, S. 233. 1926.

von Wintergalle des Rindes aus, die zweckmäßig nach Hammarsten[1]) durch Alkohol entschleimt wird. Sie wird mit 10 Teilen Wasser und 3 Teilen 30 proz. Natronlauge während 30 Stunden in einem eisernen Gefäß gekocht. Nach dem Abkühlen neutralisiert man die Hauptmenge des Alkalis, filtriert und fällt die Säuren durch überschüssige Salzsäure. Man gießt die Flüssigkeit von den Rohsäuren ab, knetet diese mit Wasser durch und löst sie dann in mindestens der 50 fachen Menge Ammoniakwasser. Beim Versetzen mit 20 proz. Bariumchloridlösung fallen die Barytsalze der Desoxychol- und Choleinsäure aus, während das der Cholsäure ins Filtrat geht. Aus diesem wird die Säure wieder ausgefällt, mit Wasser bis zur völligen Entfernung der Salzsäure durchgeknetet und dann mit der doppelten Menge Alkohol verrieben. Dabei geht sie allmählich in den krystallinischen Zustand über. Sie wird abgesaugt, mit wenig Alkohol gewaschen und solange aus Alkohol umkrystallisiert, bis der Schmelzpunkt 196—197° beträgt. Zur Entfernung der letzten Reste von Desoxycholsäure wird die Cholsäure nach Langheld[2]) in alkoholischer Lösung mit starker Natronlauge neutralisiert und die Lösung 1—2 Stunden am Rückflußkühler auf dem Wasserbade gekocht, wobei sich das cholsaure Salz abscheidet. Man filtriert heiß, wäscht mit siedendem Alkohol und macht aus dem Salz die Säure durch Salzsäure wieder frei. Sie wird gewaschen und getrocknet. Beim Übergießen mit Alkohol (2 Teile) krystallisiert sie mit Krystallalkohol.

Die Cholsäure krystallisiert aus Alkohol mit einem Mol. Krystallalkohol in Tetraedern, aus verdünntem Eisessig mit 1 aq in prismatischen Krystallen. Ihr Schmelzpunkt liegt bei 196—197°. In kaltem Wasser ist sie schwer, in heißem leichter löslich. Eisessig und Alkohol lösen sie leicht, Äther und Aceton schwerer. Die Krystalle verlieren das aufgenommene Lösungsmittel erst bei hohen Temperaturen vollständig (Alkohol 120°, Wasser 160°). Cholsäure und ihre Salze sind rechtsdrehend, $[\alpha]_D$ der wasserfreien Säure in prozent-alkoholischer Lösung $= +37{,}02°$[3]).

Cholsäure gibt die Reaktion von Pettenkofer mit Schwefelsäure und Rohrzuckerlösung. Sie bildet eine charakteristische Verbindung mit Jod, die am glattesten erhalten wird, wenn man zu einer alkoholischen Lösung von 2 g Cholsäure und 1 g Jod eine Lösung von 1 g Jodkali in 20 ccm Wasser zufügt und weiter verdünnt. Die Masse erstarrt bald zu einem Magma feiner, goldigglänzender Nädelchen. In der Hitze dissoziiert die Verbindung[4]).

Beim Eintragen der Säure in überschüssige Salzsäure von 25% bildet sich allmählich eine schön violettblaue Farbe aus, die Lösung zeigt ein Absorptionsband um die D-Linie herum[5]).

Die Alkalisalze der Cholsäure lösen sich leicht in Wasser, weniger leicht in Alkohol, besonders in der Hitze. Das Barytsalz ist leichtlöslich in Alkohol und heißem Wasser.

Die Cholsäure verestert sich schon beim Kochen der alkoholischen Lösungen. Der Methylester krystallisiert aus starkem Methylalkohol mit 1 Mol. des Lösungsmittels in glänzenden großen Prismen vom Schmelzpunkt 147°, der Äthylester bildet feine glänzende Nadeln, die bei 162° schmelzen[6]).

[1]) Hammarsten, O.: Darstellung der Gallensäuren. Abderhaldens Handb. d. biol. Arbeitsmethoden Abt. I, T. 6, S. 211. 1922.

[2]) Langheld, K.: Über die Bestandteile der Rindergalle. Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 41, S. 378. 1908.

[3]) Vahlen, E.: Die spezifische Rotation der Cholsäure. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 21, S. 253. 1895/96.

[4]) Mylius, F.: Über die blaue Jodstärke und die blaue Jodcholsäure. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 11, S. 306. 1887.

[5]) Hammarsten, O.: Zitiert auf S. 211.

[6]) Bondi, S. u. E. Müller: Synthese der Glykochol- und Taurocholsäure. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 47, S. 499. 1906.

Cholsäurehydrazid geht mit salpetriger Säure in das Azid über, das sich mit Glycin und Taurin zu Glyko- bzw. Taurocholsäure kuppeln läßt[1]).

Durch vorsichtige Oxydation mit Chromsäure in Eisessiglösung wird die Cholsäure in Dehydrocholsäure $C_{24}H_{34}O_5$ übergeführt, die 3 Ketogruppen an Stelle der Hydroxyle der Cholsäure enthält[2]). Sie krystallisiert aus Aceton in feinen, bei 236—237° schmelzenden Nadeln. In Wasser und kaltem Alkohol ist sie schwer löslich, beim Kochen mit Alkohol wird sie teilweise verestert. Die freie Säure schmeckt intensiv bitter. Die Pettenkoefersche Reaktion ist negativ. Bei der Reduktion nach Clemmensen in Alkohol wird zunächst nur eine Ketogruppe angegriffen, erst nach weiterem Einleiten von Salzsäure kann man die Reduktion bis zur Cholansäure treiben[3]).

Bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat bei Zimmertemperatur geht die Cholsäure in Biliansäure $C_{24}H_{34}O_8$ über, die 2 Keto- und 3 Carboxylgruppen enthält. Sie bildet glänzende, rhombische Krystalle, die bei 274—275° schmelzen[4]). Biliansäure ist rechtsdrehend: $[\alpha]_D$ in 3,197% alkoholischer Lösung = +48°. Neben ihr entsteht in wesentlich geringerer Menge die isomere Isobiliansäure, flache Nadeln vom Schmelzpunkt 244—245°.

Die Reduktion der Biliansäure nach Clemmensen führt zur Herausnahme einer Ketogruppe und zur Entstehung von Desoxybiliansäure. $C_{24}H_{36}O_2$[5]). Da dieses Derivat der Desoxycholsäure aus ihr durch Oxydation der einen Oxygruppe zur Ketogruppe und Aufspaltung eines Ringes anstelle der anderen hervorgeht, ist für 2 der Hydroxylgruppen der Cholsäure die Stellung am Ringsystem auf die der Substituenten der Desoxycholsäure zurückgeführt und nur die Stellung des dritten, bei der Reduktion beseitigten Hydroxyls noch zu ergründen.

Weitere Oxydation der Biliansäure mit Kaliumpermanganat führt zur Bildung von Ciliansäure $C_{24}H_{34}O_{10}$[6]), in der ein weiterer Ring aufgespalten ist, und zwar an der Stelle der dritten, der Dehydrocholsäure eigentümlichen Ketogruppe. Außerdem ist bei der Oxydation eine neue Ketogruppe entstanden. Die Ciliansäure bildet feine, zu Büscheln vereinigte Nadeln vom Schmelzpunkt 240—242°.

Durch Behandlung mit Salpetersäure von der Dichte 1,4 wird ein weiterer Ring geöffnet und es entsteht die Ciloidansäure, die nunmehr nur noch einen Ring enthält. Sie ist eine Monoketohexacarbonsäure der Formel $C_{24}H_{34}O_{13}$. Sie krystallisiert in großen glasglänzenden Prismen und schmilzt bei 248° unter Schäumen. $[\alpha]_D^{14} = +34{,}55°$ in 1% alkoholischer Lösung[7]).

Einen anderen Weg nimmt die Aufspaltung der Cholsäure, wenn man sie selber oder die Biliansäure bei 40—50° mit Salpetersäure, D 1,52 behandelt. Es bildet sich in diesem Falle die von Letsche[8]) entdeckte Biloidansäure $C_{22}H_{32}O_{12}$. Sie krystallisiert in Prismen vom Schmelzpunkt 228° und dreht in 0,925% alkoholischer Lösung die Ebene des polarisierten Lichtes um +11,28°. Ihr Methylester

[1]) Bondi, S. u. E. Müller: a. a. O.

[2]) Hammarsten, O.: Über Dehydrocholalsäure, ein neues Oxydationsprodukt der Cholalsäure. Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 14, S. 71. 1881.

[3]) Wieland, H. u. E. Böersch: Die Reduktion der Dehydrocholsäure und der Dehydrodesoxycholsäure. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 106, S. 190. 1919.

[4]) Cleve, P. T.: Sur les produits d'oxydation de l'acide cholique. Bull. de la soc. de chim. biol. Bd. 35, S. 379 u. 429. 1881. — Lassar-Cohn: Über die Oxydationsprodukte der Cholalsäure. Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 32, S. 683. 1889.

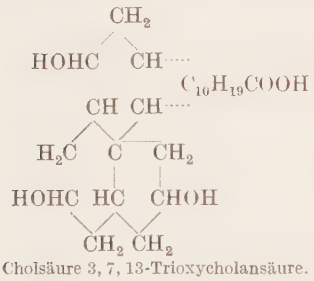
[5]) Borsche, W. u. E. Rosenkrantz: Über Cholansäure, Isocholansäure und Pseudocholansäure. Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 52, S. 342. 1919.

[6]) Schenck, M.: Zur Kenntnis der Cholsäure. Abh. III. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 87, S. 59. 1913.

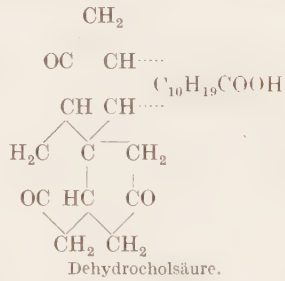
[7]) Wieland, H. u. O. Schlichting: Zur Kenntnis der Ciloidansäure. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 120, S. 227. 1922.

[8]) Letsche, E.: Abbau der Cholsäure durch Oxydation. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 61, S. 215. 1909.

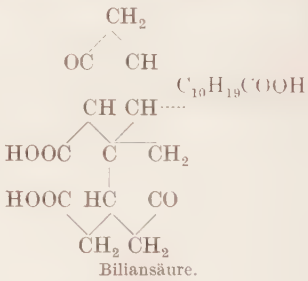
schmilzt bei 91—92°. Auch in ihr ist der Ring III geöffnet, dabei ist aber 1 Kohlenstoffatom in Form von Kohlensäure verloren gegangen, da sonst 7 Carboxylgruppen vorhanden sein müssen. Wahrscheinlich entsteht zunächst eine solche Heptacarbonsäure, die 2 Carboxylgruppen in Malonsäurestellung enthält und deshalb das eine abspaltet. Biloidansäure findet sich auch unter den Oxydationsprodukten der Cilian- und Ciloidansäure. Sie enthält gleich der Ciloidansäure nur noch einen Ring. Für letztere ergibt sich aus dem Übergang in Biloidansäure die Struktur einer α-Ketonsäure. Das gleiche gilt für die Ciliansäure, bei deren Übergang in Ciloidansäure an der Ketogruppe nichts geändert wird. Als α-Ketosäuren spalten beide Verbindungen beim Erhitzen mit konzentrierter Schwefelsäure Kohlenoxyd, Kohlensäure und Wasser ab. Dabei entsteht aus der Ciloidansäure eine Ketotetracarbonsäure $C_{22}H_{32}O_9$, deren Oxydation mit Salpetersäure D 1.4 wiederum zu Biloidansäure führt. Nadeln aus 50% Essigsäure. Schmelzpunkt 238° (nicht ganz scharf) $[\alpha]_{\gamma}^{20}$ in 1% alkoholischer Lösung = −73.5°. Auch Ciliansäure gibt bei der gleichen Behandlung 1 Mol. CO ab. Ganz anders verhält sich dagegen die Biliansäure, aus der keine Spur von Kohlenoxyd erhalten wird. Für sie nehmen daher Wieland und Schlichting[1]) die Formel einer β-Ketonsäure an, woraus sich für die Anheftung des dritten Hydroxyls der Cholsäure die Stellung 13 ergibt. Daraus ergeben sich für die Cholsäure und die hier genannten, aus ihr durch Oxydation hervorgehenden Säuren die folgenden Formeln:



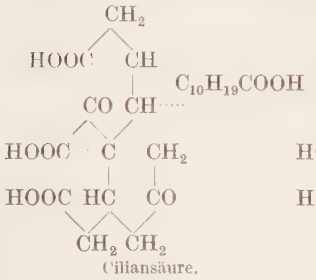
Cholsäure 3, 7, 13-Trioxycholansäure.



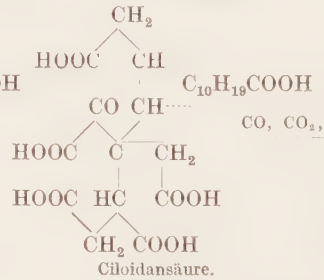
Dehydrocholsäure.



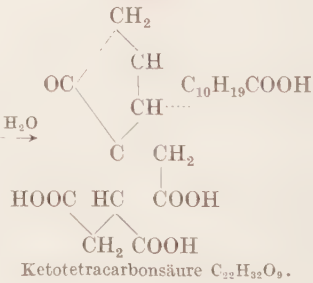
Biliansäure.



Ciliansäure.

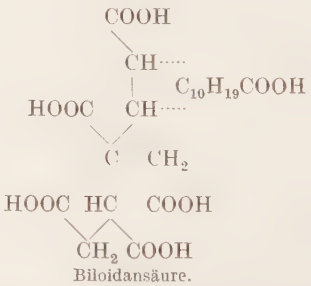


Ciloidansäure.



Ketotetracarbonsäure $C_{22}H_{32}O_9$.

CO, CO_2, H_2O →



Biloidansäure.

[1]) Wieland, H. u. O. Schlichting: Ciliansäure, Ciloidansäure und Biloidansäure. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 123, S. 213. 1922.

α- und β-Scymnol.

In der Galle von Scymnus borealis und anderen Plagiostomen finden sich die Schwefelsäureester zweier Alkohole, die von ihrem Entdecker HAMMARSTEN[1]) als α- und β-Scymnol bezeichnet werden. Die Schwefelsäureester lassen sich aus der verdünnten Galle durch Bleiessig-Ammoniak niederschlagen. Nach der Überführung der Blei- in die Natriumsalze läßt sich das Salz des α-Scymnols aus wässeriger Lösung durch das gleiche Volumen 40% Kalilauge in weißen Nadeln niederschlagen, während das Salz der β-Scymnolschwefelsäure in Lösung bleibt. Aus den Natriumsalzen werden die freien Scymnole durch stark einstündiges Kochen mit 10% Kalilauge als ölige Massen gewonnen. Das α-Scymnol wird aus heißem Wasser in feinen Krystallnadeln erhalten, kann auch aus der alkoholischen Lösung durch Wasser ausgespritzt werden. In dieser Weise erhält man auch das β-Scymnol, das bisher noch nicht in Krystallform gewonnen wurde. Die empirische Formel des β-Scymnols ist wahrscheinlich $C_{27}H_{46}O_5$, die des Scymnols $C_{29}H_{50}O_5$. Die α-Verbindung gibt die PETTENKOFERsche und die SCHIFFsche Gallensäurereaktion und mit Essigsäureanhydrid und konzentrierter Schwefelsäure einer der LIEBERMANN-BURCHARDschen Cholesterinreaktion ähnliche Färbung. Mit 25% Salzsäure liefert α-Scymnol beim Stehen bei Zimmertemperatur eine prachtvoll indigoblaue, β-Scymnol eine grünlichbraune Färbung. Nach der Formel und den Farbreaktionen scheinen die Scymnole den Gallensäuren und Sterinen nahezustehen, jedoch sind spezielle Untersuchungen über ihren Aufbau und ihre Beziehungen zu diesen Substanzen noch nicht bekannt geworden.

[1]) HAMMARSTEN, O.: Über eine neue Gruppe gepaarter Gallensäuren. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 24, S. 322. 1898.

Chemie der Eiweißkörper.

Von

R. Feulgen

Gießen.

Zusammenfassende Darstellungen.

Otto Kestner: Chemie der Eiweißkörper (Vieweg u. Sohn: Braunschweig 1925). Darin umfassender Literaturnachweis. Zusammenfassende Darstellungen über die Chemie der Eiweißkörper finden sich auch in den entsprechenden Lehr- und Handbüchern der physiologischen Chemie, vor allem in E. Abderhalden: Lehrbuch der Physiologischen Chemie (Berlin: Julius Springer) und C. Oppenheimer: Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere (Jena: Gustav Fischer). Über Nucleinstoffe einschließlich der Protamine und Histone unterrichtet R. Feulgen: Chemie und Physiologie der Nucleinstoffe (Berlin: Borntraeger 1923). Die neuen Anschauungen von J. Loeb über die Proteine sind niedergelegt in J. Loeb: Die Eiweißkörper (Berlin: Julius Springer 1924). Zusammenfassende Darstellungen über die neuesten Ergebnisse der Eiweißchemie finden sich fortlaufend in den *Naturwissenschaften* (Berlin: Julius Springer) aus der Feder der beteiligten Forscher.

Die Methodik der Eiweißchemie ist ausführlich beschrieben in Hoppe-Seyler-Thierfelder: Physiologisch-chemische und Pathologisch-chemische Analyse (Berlin: Julius Springer 1924, 9. Aufl.) und E. Abderhalden: Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden (Berlin: Urban und Schwarzenberg).

A. Definition.

Mit dem Namen *Eiweißkörper* bezeichnet man eine Gruppe komplizierter stickstoffhaltiger Stoffe, die ihren Namen ursprünglich der Ähnlichkeit oder Verwandtschaft mit der Hauptsubstanz des *Eierklars* verdankte. Man erkannte aber bald, daß in diese Gruppe auch Körper hineingehören, welche mit dem eigentlichen „Eiweiß" häufig sehr wenig Ähnlichkeit haben, und so hat die Gruppenbezeichnung „Proteine" eigentlich eine größere Berechtigung; doch werden heute beide Bezeichnungen in demselben Sinne gebraucht. Der Name „Protein" (von *πρῶτος*, Mulder 1844) soll auf die große biologische Bedeutung dieser Körper hinweisen.

Von den Proteinen im engeren Sinne unterschied man auch wohl die „Proteinoide" und die „Proteosen". Erstere umfassen die meist unverdaulichen als Stützsubstanzen dienenden Stoffe, wie Keratin, Elastin, Kollagen u. a. Sie sind *chemisch* als regelrechte Eiweißkörper aufzufassen. Letztere sind partielle Spaltprodukte der Proteine, die insbesondere durch proteolytische Fermente — also bei der Eiweißverdauung — aus den Proteinen entstehen. Sie sind keine Eiweißkörper mehr im heutigen Sinne des Wortes.

Die Proteine sind in ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften so verschieden, daß diese nicht zu einer Definition herangezogen werden können. Das Protamin – eine stark alkalisch reagierende Base mit einem Stickstoffgehalt von über 30%! – das Casein der Milch — eine ausgeprägte phosphorhaltige Säure –, die Hornsubstanz – unlöslich und unverdaulich —, das Albu-

min — in der Hitze koagulierend — und der Leim — in der Wärme sich lösend und beim Erkalten gelatinierend — sind Beispiele für diese Gegensätze.

Alle Proteine enthalten Kohlenstoff, Wasserstoff, Sauerstoff und Stickstoff, die allermeisten auch Schwefel, manche außerdem Phosphor und Metalle. Die durchschnittliche elementare Zusammensetzung ist etwa

C = 50 —55 %
H = 6,5— 7,5%
N = 15 —18 %
S = 0,3— 2,5%

Die elementare Zusammensetzung ist also bei den meisten Eiweißkörpern eine ähnliche, besonders der Stickstoffgehalt ist — abgesehen den den immerhin seltener vorkommenden Protaminen und Histonen — einigermaßen charakteristisch, so daß man aus dem Stickstoffgehalte eines Nahrungsmittels auch einen Schluß auf seinen Eiweißgehalt ziehen kann, indem man die Prozentzahl für den Stickstoff mit 6.25 multipliziert (unter der Voraussetzung, daß der Stickstoff überwiegend als Eiweiß vorhanden ist).

Es hat sich nun gezeigt, daß *sämtliche* Eiweißkörper bei ihrer totalen Spaltung in *Aminosäuren* zerfallen, ja daß diese fast als die ausschließlichen Bausteine angesehen werden müssen; denn außer den Aminosäuren hat man bisher als primäre Spaltstücke mit Sicherheit nur noch Hexosamine und Ammoniak aufgefunden; und auf diesem Befunde gründet sich die allgemeinste Definition der Eiweißkörper:

Eiweißkörper sind komplizierte Verbindungen, die bei der Spaltung vorwiegend in Aminosäuren zerfallen. Das Wort „komplizierte" in dieser Definition soll verhindern, daß auch Peptide mit in den Begriff Eiweißkörper einbezogen werden. Diese Fassung ist die denkbar allgemeinste, kein einziger Befund der Proteinchemie steht mit ihr in Widerspruch, und sie läßt auch Raum für die Vorstellung, die sich in letzter Zeit bei den Eiweißforschern durchzusetzen beginnt, daß die Aminosäuren mindestens zum Teil nicht *präformiert* im Proteinmolekül verkommen, sondern eben nur Produkte des Abbaus sind.

Nun verdichteten sich die Befunde der Proteinchemie in den letzten Jahren immer mehr zu Vorstellungen, welche eine wesentliche engere Definition gestatten. Angeregt von den Vorstellungen, die wir uns von dem Bau anderer typisch „hochmolekularer" kolloidaler Naturstoffe, nämlich der Polysaccharide gemacht haben (Pringsheim, Karrer, Kuhn u. a.), neigen die meisten Eiweißforscher zu der Annahme, daß das angebliche „Riesenmolekül" der Proteine in Wirklichkeit aus einer großen Anzahl verhältnismäßig einfacher aber mannigfaltiger „Grundkörper" von Peptid- oder wahrscheinlicher Ringstruktur besteht, die sich ähnlich wie bei den Polysacchariden durch Assoziation zu übermolekularen Gebilden zusammenschließen, so daß Komplexe entstehen, welche zugleich die kolloiden Eigenschaften der Proteine erklärlich machen. Unter Berücksichtigung solcher Ansichten läßt sich die Gruppe der Proteine folgendermaßen definieren:

Proteine bestehen aus kolloiden Komplexen, die durch Assoziation bestimmter relativ einfacher aber mannigfaltiger Grundkörper unter Betätigung von Nebenvalenzen, Gitterkräften oder dergleichen entstanden sind, wobei die Grundkörper entweder aus Aminosäuren bestehende Polypeptide sind oder aber Ringsysteme darstellen, die durch hydrolytischen Abbau ebenfalls Aminosäuren liefern können.

Solche Anschauungen sind bisher an einzelnen *höheren* Proteinen und an „Modellen" von Proteinen gewonnen worden. Es fragt sich, ob sie für die einfachsten Eiweißkörper, die wir kennen, nämlich die *Protamine* ebenfalls zutreffen. Wenn nicht, dann müßte entweder die Gruppe der Protamine von den Eiweißkörpern abgesondert werden, was bedenklich erscheint, oder aber die weitere Fassung der Definition vorgezogen werden.

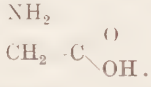
B. Die einfachsten Bausteine der Eiweißkörper (Aminosäuren).

I. Allgemeine Eigenschaften der Aminosäuren.

Aminosäuren sind organische Verbindungen, welche neben der Carboxylgruppe noch eine Aminogruppe enthalten. Sie können der aliphatischen Reihe zugehören oder auch einen cyclischen Kern haben. Neben den eigentlichen Aminosäuren spielen noch *Säureamide* einiger Aminosäuren eine Rolle, da sie frei in Pflanzen weitverbreitet gefunden worden sind und auch wohl in Eiweißkörpern *gebunden* vorkommen können (Asparagin, Glutamin) (s. S. 225, 226).

Aminosäuren leiten sich ab von den Fettsäuren durch Austausch eines Wasserstoffatoms des Kohlenwasserstoffradikals gegen eine Aminogruppe, z. B.

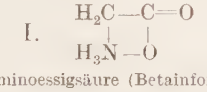
Essigsäure.



Aminoessigsäure oder Glykokoll.

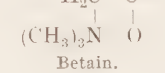
Neben dieser gewöhnlichen Schreibweise kommt noch die tautomere Betainformel in Betracht[1]) mit fünfwertigem Stickstoffatom.

I.



Aminoessigsäure (Betainformel).

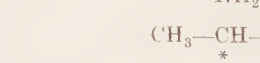
II.



Betain.

Der Name weist auf die Analogie mit dem *Betain*[2]) (II) hin. Dies ist ein Trimethylsubstitutionsprodukt der Aminoessigsäure, bei dem die drei Methylgruppen, wie aus der Synthese aus *Trimethylamin* und Monochloressigsäure hervorgeht, alle am Stickstoff sitzen, so daß auch die Muttersubstanz dieses Trimethylsubstitutionsproduktes, nämlich die Aminoessigsäure, am Stickstoffatom *drei Wasserstoffatome* aufweisen kann. Im folgenden soll der Einfachheit halber nur die gewöhnliche Schreibweise angewandt werden, doch ist die zweite Form auch bei anderen Aminosäuren beobachtet worden.

Bei den höheren Homologen der Aminoessigsäure kommen theoretisch mehrere C-Atome für die Substitution der Aminogruppe in Betracht. *Alle biologisch vorkommenden Aminosäuren enthalten jedoch die Aminogruppe an dem der Carboxylgruppe benachbarten* (α) *Kohlenstoffatom*, z. B.



α-Aminopropionsäure (Alanin).

Eine Ausnahme machen nur das Prolin und Oxyprolin (s. S. 232), bei denen der Stickstoff in Form einer *Imido*gruppe an der Ringbildung beteiligt ist, während bei den anderen cyclischen Aminosäuren der Stickstoff in Form des Alanins als *Seitenkette* des cyclischen Kerns vorkommt, also auch hier in Form eines α-Amidosubstitutionsproduktes der aliphatischen Seitenkette.

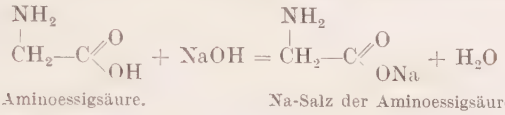
Vom Alanin an aufwärts enthalten die Aminosäuren ein asymmetrisches

[1]) Willstätter, R.: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 35, S. 584. 1902. — Falk, K. u. K. Sugiura: Journ. of biol. chem. Bd. 34, S. 29. 1918. — Biltz, H. u. H. Paetzold: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 55, S. 1066. 1922.

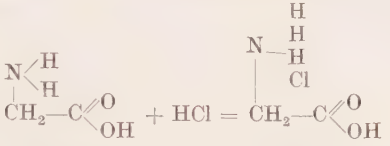
[2]) Beta = Rübe. Das Betain wurde zuerst in der Runkelrübe (Beta vulgaris) aufgefunden.

C-Atom, das oben mit * bezeichnet ist. Sie sind dann optisch aktiv und existieren an sich in Form der beiden optischen Antipoden und des nicht aktiven Gemisches der beiden Antipoden (racemische Körper). Von diesen Möglichkeiten ist stets die eine aktive Form physiologisch, während die anderen aphysiologisch sind. Wie die Aminosäuren, enthalten auch die Eiweißkörper asymmetrische C-Atome: darauf ist zurückzuführen, daß Proteine imstande sind, die Ebene des polarisierten Lichtes zu drehen.

Aminosäuren sind infolge ihrer chemischen Konstitution amphotere Körper, sie sind also befähigt, sowohl mit Basen als auch mit Säuren Salze zu bilden, z. B.



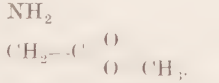
Aminoessigsäure. Na-Salz der Aminoessigsäure.



Aminoessigsäure. Chlorhydrat der Aminoessigsäure.

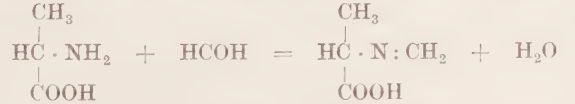
So löst sich beispielsweise das in Wasser fast unlösliche Cystin einerseits auf Zusatz von Laugen, andererseits auf Zusatz von Mineralsäuren unter Bildung der leichtlöslichen Salze.

Aus dem Vorhandensein der beiden sich kompensierenden Komplexe, nämlich der Aminogruppe und der Carboxylgruppe folgt, daß Aminosäuren gewöhnlich *neutral* reagierende Körper sind, die ohne weiteres mit Laugen oder Säuren nicht titrierbar sind, und in der Tat haben nur solche Aminosäuren, bei denen eine dieser Gruppen überwiegt, einen ausgesprochenen sauren oder basischen Charakter wie die zweibasischen Aminosäuren (mit zwei Carboxylgruppen) und die Diaminosäuren (mit zwei Aminogruppen). Wird jedoch die eine oder andere wirksame Gruppe durch eine chemische Veränderung ausgeschaltet, so tritt der saure bzw. basische Charakter auch in gewöhnlichen Aminosäuren ungehemmt hervor. So kommt es, daß die *Ester* der Aminosäuren ausgeprägte Basen sind, die sich ohne weiteres mit Säuren (und nur mit solchen) zu wohlcharakterisierten krystallisierenden Salzen verbinden, z. B.



Methylester der Aminoessigsäure.

Andererseits verhalten sich die Aminosäuren nach Anlagerung von *Formaldehyd* an die Aminogruppe wie regelrechte einbasische Säuren, so daß sie in Gegenwart von Formaldehyd mit Laugen titrierter sind [Formoltitration nach Sörensen[1])].



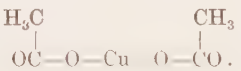
Alanin + Formaldehyd = Methylenverbindung des Alanins + Wasser.

[1]) Sörensen, S. P. L.: Biochem. Zeitschr. Bd. 7, S. 43. 1907. — Jessen-Hansen, H., in E. Abderhalden: Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. Bd. VI, S. 262. 1912. Urban & Schwarzenberg.

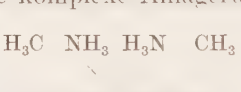
Die Formoltitration ist auch anwendbar auf *Peptide*. Da, wie wir sehen werden, in diesen hochmolekularen Körpern mehrere Aminosäuren säureamidartig — also unter Ausschaltung von Amino- und Carboxylgruppen — gekoppelt sind, so werden diese bei fortschreitender Hydrolyse frei. Man ist also imstande, das Fortschreiten der Hydrolyse mittels der Formoltitration direkt zu verfolgen, denn je tiefer der Abbau, desto mehr Amino- und Carboxylgruppen treten in die Erscheinung. Die Formoltitration gestattet zunächst die quantitative Bestimmung der Carboxylgruppen, soweit sie bei Abwesenheit von Formol infolge der Anwesenheit von Aminogruppen paralysiert sind; sie läßt aber natürlich auch einen Rückschluß auf die Anzahl der durch Formaldehyd ausschaltbaren korrespondierenden Aminogruppen zu („Formoltitrierbarer Stickstoff" oder kurz „Formolstickstoff").

Nach Willstätter und Waldschmidt-Leitz[1]) verlieren Aminosäuren und Peptide in Alkohol ihre basischen Eigenschaften, so daß sie dann mit Laugen titriert werden können.

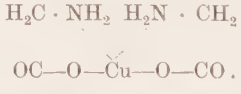
Aminosäuren sind imstande, unter Betätigung von Nebenvalenzen *Komplexsalze* zu bilden. Im Kupferacetat, das in Wasser in Kupfer- und Säurerestionen dissoziiert, ist das Kupfer als Ersatz zweier Wasserstoffatome der Säure normal durch Hauptvalenzen gebunden.



Diese Verbindung kann aber durch Nebenvalenzen im Sinne Werners zwei Moleküle NH_3 addieren, wobei die komplexe Anlagerungsverbindung entsteht



In der *Amino*essigsäure haben nun Säure und Ammoniak ihre Bindungseigenschaften ziemlich unverändert beibehalten, so daß bei Anwesenheit von Kupfer zweierlei Bindungsarten auftreten, einmal die Hauptbindung zwischen den Säuregruppen und Kupfer, und dann die Nebenbindungen zwischen den Aminogruppen und Kupfer [„innere" Komplexsalze nach Ley[2])]



In einem solchen Komplexsalze ist die Dissoziation der Metallionen unterdrückt, die Kupferionenkonzentration in wäßriger Lösung daher außerordentlich klein.

Die *freien* Aminogruppen in Peptiden und Aminosäuren lassen sich nach der allgemeinen Methode von van Slyke[3]) quantitativ bestimmen. Diese Methode beruht auf der bekannten Tatsache, daß durch salpetrige Säure die Aminogruppen primärer Amine durch die Oxygruppe ersetzt werden unter Freiwerden aller Stickstoffatome. Aus der volumetrischen Bestimmung des gasförmig ent-

[1]) Willstätter, R. u. E. Waldschmidt-Leitz: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 54, S. 2988. 1921.

[2]) Ley: Zeitschr. f. Elektrochemie Bd. 10, S. 954. 1904.

[3]) van Slyke: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 43, S. 3170. 1910; Journ. of biol. chem. Bd. 9, S. 185. 1911; Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. Bd. V, S. 995 u. Bd. VI, S. 278. 1912.

weichenden Stickstoffs kann man also einen Schluß ziehen auf die Menge der vorhanden gewesenen Aminogruppen, da auf jede Aminogruppe zwei Atome (ein Molekül) Stickstoff kommen. Die Reaktion verläuft nach dem Schema:

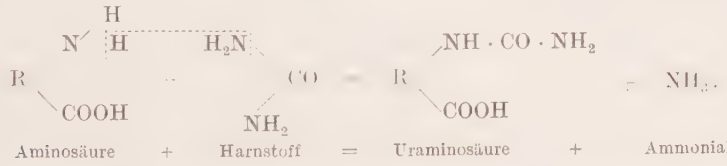
Bei dem *Nachweis* von Aminosäuren durch einfache, im Reagensglase anzustellende Reaktionen hat man manchmal zu unterscheiden, ob die Aminosäuren frei oder gebunden vorhanden sind. Die bekannten Farbenreaktionen der Eiweißkörper (Xanthoproteinreaktion, Reaktionen nach Millon, Hopkins) werden von den betreffenden Aminosäuren sowohl in freiem als auch in gebundenem Zustande geliefert. Das Tryptophan ist in *freiem* Zustande leicht kenntlich an der Rot- bis Violettfärbung mit Chlor- oder Bromwasser. *Gebundenes* Tryptophan gibt die Reaktion nicht, so daß wir durch das Auftreten dieser Reaktion das Fortschreiten der Abspaltung dieser Aminosäure verfolgen können. Ein wichtiges Reagens auf Aminosäuren ist das Ninhydrin (Triketohydrindenhydrat)

Ninhydrin.

Alle bis jetzt bekannten α-Aminosäuren geben, wenn sie in wässeriger Lösung mit dem Reagens gekocht werden, eine prachtvolle Blaufärbung[1]). Dieselbe Reaktion geben alle Proteine und die meisten Peptide, denn sie ist eine allgemeine Reaktion, die immer dann angetroffen wird, wenn in einer Säure eine Aminogruppe in α-Stellung zur Carboxylgruppe vorhanden ist.

Da Aminosäuren häufig sehr ähnliche Eigenschaften haben und zudem in Wasser meist leicht löslich sind, so hat man besondere Methoden zu ihrer *Charakterisierung* ausgearbeitet. Zwar gibt die im folgenden Kapitel zu beschreibende Isolierung der Aminosäuren auch zugleich Anhaltspunkte für ihre Identität, jedoch sind häufig solche Reaktionen von Wert, welche eine Aminosäure auf synthetischem Wege in eine wohlcharakterisierte, d. h. schwerlösliche und schönkrystallisierende Verbindung überzuführen vermögen. Es sei hier die Verwandlung in *Uraminosäuren* und *Naphthalinsulfone* ausführlicher besprochen.

1. Kocht man eine Aminosäure in wässeriger Lösung mit Harnstoff, so tritt dieser mit der Aminogruppe der Aminosäure in Reaktion, in ähnlicher Weise wie die Aminogruppen zweier Harnstoffmoleküle bei der Bildung von Biuret, also unter Austritt von einem Molekül Ammoniak.



Aminosäure + Harnstoff = Uraminosäure + Ammoniak.

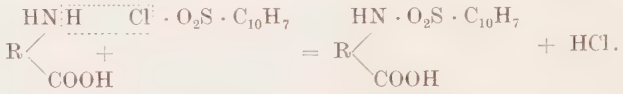
2. Schüttelt man die alkalische Lösung einer Aminosäure mit einer ätherischen Lösung von β-Naphthalinsulfochlorid, so reagiert das Cl dieses Körpers mit einem Wasserstoffatom aus der Aminogruppe der Aminosäure unter Bildung

[1]) Abderhalden, E. u. H. Schmidt: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 72, S. 37. 1911; Bd. 85, S. 143. 1913. — Abderhalden, E. u. A. Lampe: Ebenda Bd. 85, S. 136. 1913. — Halle, W., E. Löwenstein u. E. Pribram: Biochem. Zeitschr. Bd. 55, S. 357. 1913.

von HCl (das durch das Alkali gebunden wird). Es entsteht dann das Naphthalinsulfon der Aminosäure. Die Zugehörigkeit des Naphthalinsulfochlorids und seine Reaktion mit Aminosäuren zeigt folgende Zusammenstellung

$C_{10}H_8$ $\quad$ $HO \cdot O_2S \cdot C_{10}H_7$ $\quad$ $Cl \cdot O_2S \cdot C_{10}H_7$,

Naphthalin. Naphthalinsulfosäure. Naphthalinsulfochlorid.



Aminosäure + Naphthalinsulfochlorid = Naphthalinsulfon der Aminosäure + Salzsäure.

II. Die Isolierung der Aminosäuren.

Betrachtet man die Entdeckung der Aminosäuren historisch, so findet man, daß einzelne Aminosäuren über ein Jahrhundert lang bekannt sind, während wieder andere erst in neuerer Zeit entdeckt wurden. Am längsten bekannt sind solche Aminosäuren, welche sehr schwer löslich sind, wie das Tyrosin, Leucin und Cystin. Hier ist es eben die Schwerlöslichkeit, welche die Isolierung so sehr erleichtert hat. Andere hinwiederum wurden trotz ihrer Leichtlöslichkeit doch frühzeitig gefunden, weil sie in manchen leicht zu beschaffenden Eiweißkörpern in großer Menge vorkommen. So ist auch das Glykokoll ebenfalls seit über 100 Jahren bekannt, da es im Leim in so großer Menge vorkommt, daß seine Isolierung daraus keine Schwierigkeiten macht, und dieser Herkunft verdankt das Glykokoll ja auch seinen Namen (Leimsüß).

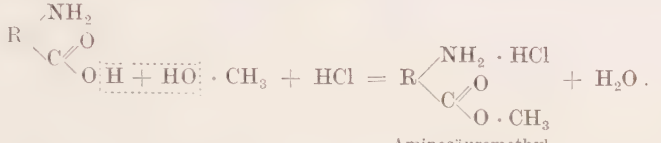
Zwar gelingt es, die eine oder andere Aminosäure durch ein charakteristisches Reagens auszufüllen, so das Tryptophan mit Quecksilbersulfat in schwefelsaurer Lösung (Hopkins); von grundlegender Bedeutung für die *gesamte Eiweißchemie* sind aber solche Methoden geworden, mit welchen systematisch eine größere Anzahl von Aminosäuren erfaßt und getrennt werden konnten. Solche hervorragende Methoden sind die *Estermethode* von E. Fischer für die Monoaminosäuren, und die *Silberbarytmethode* von Kossel und Kutscher für die Diaminosäuren Lysin, Histidin und Arginin. Bei beiden Methoden werden die zu untersuchenden Eiweißkörper oder Peptide zunächst — meist durch Kochen mit Mineralsäuren — vollständig in die Bausteine aufgespalten und die Isolierung mit der Hydrolysenflüssigkeit vorgenommen. Neuerdings macht man *vor* der Durchführung dieser Trennungsmethoden von der Extraktion der Hydrolysenflüssigkeit mittels n-Butylalkohol nach Dakin Gebrauch, wobei die Monoaminosäuren und die Proline in den Butylalkohol hineingehen, während die Diaminosäuren und Dicarbonsäuren zurückbleiben. Diese Extraktion erleichtert die Aufteilung des komplizierten Aminosäuregemisches wesentlich.

a) Die Estermethode.

Diese Methode beruht auf dem Umstande, daß die *Ester* der meisten Monoaminosäuren (evtl. unter vermindertem Druck) *destillationsfähig* sind und bei der Destillation je nach dem ihnen zukommenden charakteristischen Siedepunkt getrennt aufgefangen werden können (fraktionierte Destillation). So wurde dieses elegante und dem Chemiker geläufige Trennungsverfahren auch für die Aminosäuren nutzbar gemacht, denn *freie* Aminosäuren sind — auch im luftverdünnten Raume — nicht unzersetzt flüchtig. Der Arbeitsgang ist folgender:

Die Lösung des mit Mineralsäuren gespaltenen Eiweißkörpers wird zunächst mit Phosphorwolframsäure gefällt. Hierdurch werden die Diaminosäuren Hi-

stidin, Arginin und Lysin gemeinsam niedergeschlagen, welche mit der unten zu besprechenden Silberbarytmethode getrennt werden können. Aus dem Filtrat wird jetzt die überschüssige Phosphorwolframsäure (und die zur Spaltung benutzte Schwefelsäure) mit Baryt entfernt, der Überschuß des letzteren aus dem Filtrate etwa mit H_2SO_4 quantitativ ausgefällt und das Filtrat im Vakuum zur Trockne gebracht. Man hat so im wesentlichen ein trocknes Gemisch von Aminosäuren. Diese Substanz wird dann mit absolutem Alkohol übergossen und Salzsäuregas eingeleitet, wobei die Aminosäuren verestern unter gleichzeitiger Bildung ihrer Chlorhydrate. Die Salzsäure wirkt hier einerseits als wasserentziehendes Mittel, andererseits als Katalysator, und endlich tritt sie mit den Estern salzartig in Verbindung.



Aminosäure + Methylalkohol + Salzsäure = Aminosäuremethylesterchlorhydrat + Wasser.

War viel Glykokoll zugegen, so krystallisiert bei genügender Konzentration der Lösung das Glykokollesterchlorhydrat zum Teil aus. Zur Trennung der Hauptmengen der Aminosäuren durch fraktionierte Destillation werden die Chlorhydrate zunächst in die freien Ester übergeführt, indem erstere etwa mit wässeriger Natronlauge zerlegt und mit Äther ausgeschüttelt werden. Nach dem Verdampfen des Äthers bleibt das Estergemisch zurück, das nunmehr der fraktionierten Destillation unter vermindertem Druck unterworfen wird. Wenn es auch meist nicht gelingt, alle Ester sogleich auf diese Weise zu trennen, so erhält man doch einzelne Fraktionen, die nur aus wenigen Estern bestehen. Diese Fraktionen können dann durch fraktionierte Krystallisation ihrer Chlorhydrate oder geeigneter Verbindungen der Aminosäuren, welche nach dem Verseifen der Ester dargestellt werden, weiter zerlegt werden. Zahlreiche Umstände bewirken, daß eine solche Trennung der Aminosäuren *nicht quantitativ* sein kann, und so erhält man in der Tat auch nur Ausbeuten von etwa 50—60%. Kann man so die *absolute* Menge der erhaltenen Aminosäuren nicht ohne weiteres auswerten, so hat die Erfahrung doch gelehrt, daß man bei stets gleichmäßiger Durchführung der Operationen auch immer annähernd dieselben Werte erhält.

Es ergibt sich hier die Frage, ob in dem unvermeidlichen *Verluste*, vielleicht noch unbekannte Bausteine stecken, die bei der Hydrolyse zugrunde — oder bei der Isolierung verloren gegangen sind. Wenn man aber ein künstlich zusammengestelltes und genau bekanntes Aminosäurengemisch in der gleichen Weise behandelt, als ob es Eiweiß wäre, d. h. es mit Säuren kocht und dann der Estermethode zwecks Isolierung unterwirft, so erhält man zwar ebenfalls einen Verlust bis zu 40%, doch findet man die Aminosäuren, von denen man ausgegangen war, stets wieder. Es scheint also, daß der Verlust sich auf die einzelnen Aminosäuren verteilt. Wenngleich die Möglichkeit besteht, daß noch der eine oder andere Eiweißbaustein unbekannt ist — werden doch auch augenblicklich noch gelegentlich neue Aminosäuren gefunden —, *so kann man doch mit großer Wahrscheinlichkeit sagen, daß der bei weitem größte Teil der Bausteine der Proteine bekannt ist* [Abderhalden[1])].

[1]) Abderhalden, E.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 120, S. 207. 1922. Vgl. auch E. Abderhalden: Lehrb. d. physiol. Chem., 5. Aufl., I. Teil, S. 350. 1923.

b) Die Silberbarytmethode.

Die Methode dient zur Trennung der Diaminosäuren Arginin, Histidin und Lysin. Zunächst wird die Hydrolysenflüssigkeit der Eiweißkörper mit Phosphorwolframsäure gefällt, der Niederschlag mit Baryt zerlegt, vom phosphorwolframsauren Barium abfiltriert und aus dem Filtrate das Bariumhydroxyd quantitativ entfernt. Man hat so im wesentlichen eine Lösung jener Diaminosäuren. Versetzt man nun die Lösung bei *saurer* Reaktion mit Silbernitrat, so fällt nur das *Histidin* als Silberverbindung aus. Wird das Filtrat jetzt mit Baryt alkalisch gemacht, so wird das *Arginin* niedergeschlagen, und aus dem Filtrat davon endlich kann man nach dem Entfernen des Baryts mit Schwefelsäure das *Lysin* mittels Phosphorwolframsäure gewinnen. Die *quantitative Bestimmung* dieser Diaminosäuren in den einzelnen Fraktionen kann entweder durch Stickstoffbestimmung oder durch Isolierung und Wägung der einzelnen Diaminosäuren bzw. geeigneter Verbindungen geschehen. Im ersteren Falle erhält man Maximal-, im letzteren Minimalwerte. Als analytische Methode betrachtet, ist die Bestimmung der Diaminosäuren genauer als die der Monoaminosäuren, besonders bei den diaminosäurereichen Protaminen und Histonen.

c) Besondere Methoden zur Isolierung einzelner Aminosäuren.

Zur Isolierung des *Tryptophans* muß man eine Spaltung mittels Säuren vermeiden, weil dabei dieser Körper sich zersetzt. Man baut daher mittels *Fermenten* ab. Tryptophan läßt sich nach Hopkins aus wässeriger Lösung mittels Quecksilbersulfat in schwefelsaurer Lösung (Hopkins Reagens) niederschlagen.

Tyrosin und *Cystin* läßt man aus neutraler Lösung sich abscheiden und benutzt dabei die Schwerlöslichkeit dieser Körper. Doch können sie in unreinem Zustande in Lösung gehalten werden, so daß ihre quantitative Bestimmung nicht leicht ist. Tyrosin und Cystin werden getrennt, indem man das Gemisch mit verdünntem Ammoniak digeriert, wobei Tyrosin in Lösung geht, auch kann man verdünnte Salpetersäure zur Trennung benutzen (Embden).

Die *Glutaminsäure* kann man als schwerlösliches Chlorhydrat mittels Salzsäure zur Abscheidung bringen.

Näheres über die Isolierung der einzelnen Aminosäuren findet man in den entsprechenden Handbüchern, welche die Arbeitsmethoden behandeln.

III. Die einzelnen Aminosäuren.

Man teilt die Aminosäuren ein in solche mit kettenförmiger Anordnung ihrer Kohlenstoffatome (aliphalische) und solche mit cyclischem Kern (cyclische). Diese Hauptgruppen zerfallen wieder in Unterabteilungen je nach den sonst noch vorhandenen Radikalen (eine weitere Amino- oder Carboxylgruppe, Oxy- oder Thiogruppen).

a) Aliphatische Aminosäuren.

1. Monoaminosäuren.

Monoaminosäuren enthalten nur *eine* Aminogruppe.

Aminoessigsäure (Glycin, Glykokoll)

$$\begin{matrix} NH_2 \\ | \\ CH_2COOH \end{matrix}.$$

Glykokoll wurde schon im Jahre 1820 von Braconnot im Leim entdeckt. Es krystallisiert aus Wasser in großen harten Krystallen. Fp. 232—236° unter

Zersetzung. Glykokoll schmeckt wie viele andere Aminosäuren süß. Nachweis als Chlorhydrat seines Äthylesters bzw. als Naphthalinsulfon.

α-Aminopropionsäure (Alanin)

$$CH_3CH(NH_2)—COOH.$$

Optisch aktiv. Physiologisch ist ausschließlich die d-Form. Alanin wurde 1875 von SCHUETZENBERGER und BOURGEOIS entdeckt. Es kommt als *Seitenkette* in mehreren cyclischen Aminosäuren vor. Ob diesem Befunde eine genetische Bedeutung zukommt, ist zwar noch nicht bewiesen, aber möglich, Auch andere Aminosäuren lassen sich als Derivate des Alanins auffassen. Wichtig ist eine Beziehung zur Milchsäure und damit zu den Kohlenhydraten. Siehe hierüber die entsprechenden Kapitel dieses Handbuches. Alanin krystallisiert aus Wasser in großen rhombischen Tafeln. Fp. 297° unter Zersetzung $[\alpha]_D^{20} + 2{,}7°$ (in Wasser).

α-Aminobuttersäure

$$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2)—COOH.$$

Schmeckt süß und krystallisiert in perlmutterglänzenden Blättchen. Fp. 304°. $[\alpha]_D^{20} + 8{,}12°$ (in Wasser). Die α-Aminobuttersäure ist zwar früher öfter als Baustein angegeben, ihre einwandfreie Identifizierung jedoch erst neuerdings nach fermentativer Spaltung des Lupineneiweißes gelungen [ABDERHALDEN[1])].

α-Aminoisovaleriansäure (Valin)

$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>\!CH \cdot CH(NH_2)—COOH.$$

Wurde zuerst von E. SCHULZE in Keimlingen aufgefunden. Glänzende, süß und gleichgeitg etwas bitter schmeckende Blättchen. Fp. 315°. $[\alpha]_D^{20} + 6{,}42°$ (in Wasser).

α-Aminokapronsäuren. 3 verschiedene Isomeren sind bekannt, eine mit normaler, die anderen mit verzweigter Kohlenstoffkette.

1. **α-Amino-n-kapronsäure** (Norleucin)

$$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot COOH.$$

Wurde von ABDERHALDEN und WEIL[2]) in Eiweißstoffen des Nervengewebes aufgefunden. Es krystallisiert aus Wasser in sechseckigen, zu Drüsen vereinigten, in Wasser schwer löslichen Blättchen von schwach süßem Geschmack. Fp. 285°. $[\alpha]_D^{20} + 4{,}5°$ (in Wasser).

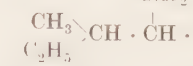
2. **α-Aminoisobutylessigsäure** (Leucin)

$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>\!CH \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot COOH.$$

Wurde schon 1815 von PROUT aufgefunden. Oft in großer Menge weit verbreitet. Die biologisch vorkommende Form dreht links. Leucin krystallisiert in glänzenden Blättchen, die in Wasser sehr schwer löslich sind und einen faden, etwas bitteren Geschmack haben. Fp. 297°. $[\alpha]_D^{20} - 10{,}34°$ (in Wasser).

[1]) ABDERHALDEN, E.: Lehrb. d. physiol. Chem., 5. Aufl., I. Teil, S. 319. 1923.
[2]) ABDERHALDEN, E. u. A. WEIL: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 81, S. 207. 1912; Bd. 84, S. 39. 1913.

3. **α-Amino-β-methyl-β-äthylpropionsäure** (Isoleucin)



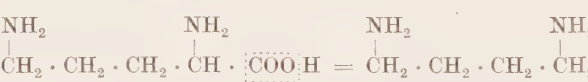
Wurde von F. Ehrlich 1904 in der Rübenmelasse aufgefunden. Da Isoleucin zwei asymmetrische C-Atome hat, so existieren im ganzen vier stereoisomere Formen (d-Isoleucin und d′-Allo-isoleucin nebst ihren optischen Antipoden). Physiologisch kommt nur die d-Form vor. Isoleucin krystallisiert aus Wasser in feinen glänzenden Blättchen, die in Wasser ziemlich schwer löslich sind und adstringierend und schwach bitter schmecken. Fp. 280°. $[\alpha]_D^{20} = 11.29°$ (in Wasser).

2. Diaminosäuren.

Diaminosäuren enthalten zwei Aminogruppen und haben einen ausgesprochen basischen Charakter.

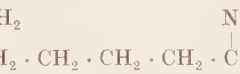
α-δ-Diaminovaleriansäure (Ornithin)

Ornithin kommt zwar nicht präformiert vor, entsteht aber aus Arginin durch die Wirkung der Arginase (s. S. 225). Leicht löslich in Wasser, mit schwach bitterem Geschmack und alkalischer Reaktion. Durch Bakterien (bei der Fäulnis) kann die Carboxylgruppe des Ornithins als CO_2 abgespalten werden, wobei das *Ornithin* in *Putrescin* übergeht [A. Ellinger[1])].



(Vgl. den analogen Vorgang beim Lysin.)

α-ε-Diaminokapronsäure (Lysin)



Lysin wurde von E. Schulze 1900 in Keimpflanzen von Lupinen entdeckt und kommt in Eiweißkörpern weit verbreitet vor. Freies Lysin ist bis jetzt noch nicht krystallisiert erhalten worden. Seine Lösung reagiert alkalisch, in verdünnter Salzsäure dreht es rechts, weswegen es auch d-Lysin genannt wird. Bakterien können es unter Aufspaltung der Carboxylgruppe (als CO_2) überführen in *Cadaverin* [A. Ellinger[1])].

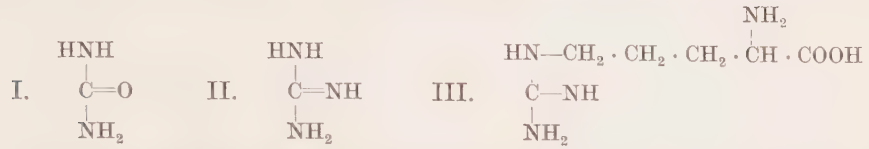
Putrescin und Cadaverin sind nach ihrer chemischen Konstitution starke Basen; sie können bei der Eiweißfäulnis aus Ornithin und Lysin entstehen (Fäulnisbasen).

α-Amino-δ-guanidino-n-valeriansäure (Arginin).

Diese interessante Aminosäure kann man als ein Guanidinderivat auffassen, wobei ein Wasserstoff einer Aminogruppe des Guanidins durch den Rest der

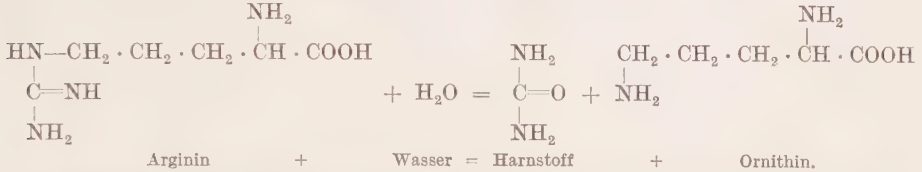
[1]) Ellinger, A.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 29, S. 334. 1900.

δ-Amino-n-valeriansäure ersetzt ist. Die Zugehörigkeit des Guanidins zeigt Formel I und II, während Formel III das Arginin darstellt.



Harnstoff. Guanidin (Iminoharnstoff). Arginin (Guanidin-aminovaleriansäure).

Arginin zerfällt bei alkalischer Hydrolyse oder auch durch die *Arginase* [Kossel und Dakin[1])] in Harnstoff und Ornithin.



Arginin + Wasser = Harnstoff + Ornithin.

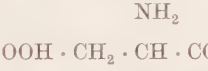
Es besteht also die Möglichkeit, daß ein Teil des ausgeschiedenen Harnstoffs durch direkten Abbau einer Aminosäure im Eiweißstoffwechsel entsteht.

Die biologisch vorkommende Form des Arginins ist die d-Form. Es wurde von E. Schulze und E. Steiger 1886 in Lupinenkeimlingen entdeckt. In Eiweißkörpern ist es sehr verbreitet; sehr reich an ihm sind die Protamine (s. diese); aber auch *frei* ist es in Wirbellosen gefunden worden (Ackermann[2])]. Arginin ist leicht löslich in Wasser mit alkalischer Reaktion und hat einen schwach bitteren Geschmack. Fp. 207°.

3. Zweibasische Aminosäuren.

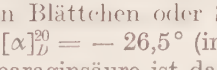
Zweibasische Aminosäuren enthalten zwei Carboxylgruppen und haben einen ausgesprochene sauren Charakter.

Aminobernsteinsäure (Asparaginsäure)



Wurde von Plisson 1827 zuerst aus Asparagin dargestellt und im Jahre 1869 von Ritthausen und Kreussler als Eiweißbaustein erkannt. Sie kommt weit verbreitet in Eiweißkörpern vor. Biologisch ist die l-Form. Asparaginsäure krystallisiert in rhombischen Blättchen oder Säulen, die sauer schmecken und sauer reagieren. Fp. 251°. $[\alpha]_D^{20} = -26{,}5°$ (in verdünnter Salzsäure).

Das *Säureamid* der Asparaginsäure ist das *Asparagin*



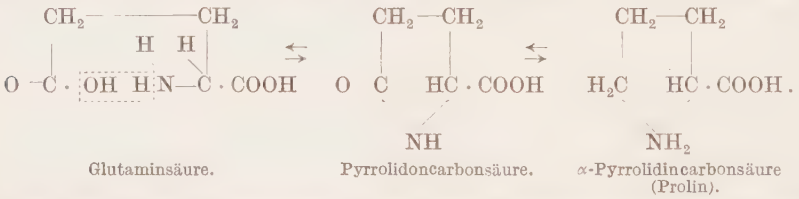
das seinen Namen deswegen trägt, weil es zuerst in Spargelsprossen gefunden worden ist (Delaville 1802). Es kommt sehr verbreitet im *Pflanzenreich* in allen möglichen Pflanzenteilen vor und zwar im *freien* Zustande. Asparagin krystallisiert in großen rhombischen Krystallen. Die biologische Form ist die linksdrehende.

[1]) Kossel, A. u. H. Dakin: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 41, S. 321. 1904; Bd. 42, S. 181. 1904.

[2]) Ackermann, D.: Zeitschr. f. Biol. Bd. 73, S. 319. 1921.

α-Aminoglutarsäure (Glutaminsäure)

Die Glutaminsäure ist die der Glutarsäure ($COOH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$) entsprechende α-Aminosäure; sie wurde zuerst von Ritthausen 1866 aufgefunden. Sie kommt besonders im Pflanzenreiche weit verbreitet vor und macht häufig einen großen Teil von pflanzlichen Eiweißkörpern aus. Sie krystallisiert in rhombischen Krystallen, die sauer schmecken. Fp. 225°. $[\alpha]_D^{20} + 24°$ (in Wasser). Beim Erhitzen über 150° geht Glutaminsäure in Pyrrolidoncarbonsäure über, die ihrerseits durch Kochen mit Säuren wieder leicht zu Glutaminsäure aufgespalten wird. Da nun die Pyrrolidoncarbonsäure sehr nahe mit der Pyrrolidincarbonsäure (Prolin) verwandt ist, da letzteres durch Reduktion aus ersterem entstanden gedacht werden kann, so ergibt sich folgender Zusammenhang:



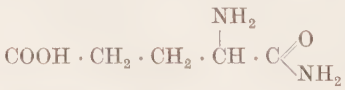
Glutaminsäure. Pyrrolidoncarbonsäure. α-Pyrrolidincarbonsäure (Prolin).

Wegen der engen Beziehungen der Pyrrolidoncarbonsäure zur Glutaminsäure ist es wohl möglich, daß die erstere präformiert in Proteinen vorkommt; ihr Nachweis aber wird sehr erschwert durch ihre leichte Aufspaltbarkeit zu Glutaminsäure.

Oxyglutaminsäure

ist von H. D. Dakin[1]) im Casein aufgefunden worden, scheint aber auch sonst verbreitet zu sein.

Das Säureamid der Glutaminsäure ist das *Glutamin*



das völlig analog dem Asparagin gebaut ist (s. oben). Glutamin wurde zuerst von E. Schulze und J. Barbieri (1877) in Kürbiskeimlingen entdeckt; es krystallisiert in rhombischen Tafeln.

Das Glutamin ist, wie das Asparagin, weit verbreitet in Pflanzen, und zwar in *freiem* Zustande aufgefunden worden, und es fragt sich, ob diese Amide auch als Eiweißbausteine vorkommen können. Gewisse Beobachtungen deuten in der Tat darauf hin. So bestehen zwischen dem bei der Hydrolyse der Proteine gefundenen *freien* Ammoniak und den Dicarbonsäuren (besonders der Glutaminsäure) enge Beziehungen, so daß man sich die Dicarbonsäuren zum Teil als sekundäre Produkte vorstellen kann, entstanden durch Hydrolyse der Säureamide zu den entsprechenden Dicarbonsäuren und Ammoniak (Thierfelder[2])]. Ferner ist die Möglichkeit der Ausscheidung eines Glutaminderivates im Harn festge-

[1]) Dakin, H. D.: Biochem. journ. Bd. 12, S. 290. 1918.

[2]) Thierfelder, H. u. E. v. Cramer: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 105, S. 58. 1919.

stellt. Gibt man nämlich einem Menschen Phenylessigsäure, so wird diese an Glutamin gekuppelt, als Phenylacetylglutamin (teils als solches, teils mit Harnstoff gepaart) im Harn ausgeschieden[1]).

4. Oxyaminosäuren.

α-Amino-β-oxypropionsäure (Serin)

$$HO \cdot CH_2 \cdot \underset{\displaystyle NH_2}{CH} \cdot COOH.$$

Serin kann auch als Oxyalanin oder als Aminomilchsäure bezeichnet werden. Es wurde von Cramer 1907 im Seidenleim entdeckt und von Embden und Tachau im Schweiße aufgefunden. Die biologische Form dreht links. In Wasser ist der Körper ziemlich leicht löslich. Er schmeckt süß.

5. Schwefelhaltige Aminosäuren.

Denkt man sich im Serin den Sauerstoff der Oxygruppe durch Schwefel ersetzt, so erhält man

α-Amino-β-thiopropionsäure (Cystein)

$$HS \cdot CH_2 \cdot \underset{\displaystyle NH_2}{CH} \cdot COOH.$$

Das Cystein kann auch als Derivat des Schwefelwasserstoffs aufgefaßt werden, indem ein H-Atom des letzteren durch den Rest des Alanins ersetzt ist.

$$\underset{\text{Schwefelwasserstoff}}{HSH} \qquad \underset{\text{Rest des Alanins}}{-CH_2 \cdot \underset{\displaystyle NH_2}{CH} \cdot COOH} \qquad \underset{\text{Cystein.}}{HS \cdot CH_2 \cdot \underset{\displaystyle NH_2}{CH} \cdot COOH.}$$

Durch Oxydation (schon beim Einleiten von Luft in die wässerige Lösung) geht das Cystein über in das Disulfid Cystin.

$$\begin{matrix} & \underset{\displaystyle NH_2}{} & & \underset{\displaystyle NH_2}{} \\ H & S \cdot CH_2 \cdot CH \cdot COOH & & S \cdot CH_2 \cdot CH \cdot COOH \\ O + & \underset{\displaystyle NH_2}{} & = H_2O + & \underset{\displaystyle NH_2}{} \\ H & S \cdot CH_2 \cdot CH \cdot COOH & & S \cdot CH_2 \cdot CH \cdot COOH. \\ & \text{Cystein} & & \text{Cystin.} \end{matrix}$$

Aus diesem Grunde wirkt Cystein stark reduzierend und vermag z. B. Schwefel in wässeriger Suspension in Schwefelwasserstoff zu verwandeln (Heffter). Der Prozeß kann durch titrimetrische Bestimmung des Schwefelwasserstoffs verfolgt werden. Durch Reduktion (z. B. durch nascierenden Wasserstoff) zerfällt ein Molekül Cystin wieder in zwei Molekule Cystein.

Cystein gibt eine Rotfärbung mit Nitroprussidnatrium und Alkalilauge oder Ammoniak, welche Reaktion zum Nachweis des Cysteins in Proteinen, Geweben usw. benutzt wird (Cysteinreaktion). Über Täuschungen bei Beurteilung dieser Reaktion siehe bei Moerner[2]).

Das Cystin ist als die *beständige* Verbindung anzusehen, in welche das Cystein überzugehen sucht, und so ist es möglich, daß auch das Cystein präformiert vorkommen kann, obgleich bei der Spaltung von Eiweißkörpern - auch unter

[1]) Thierfelder, H. u. C. P. Shervin: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 47, S. 2630. 1914. — Shervin, C. P. u. W. Wolf: Journ. of biol. chem. Bd. 37, S. 113. 1919.

[2]) Moerner: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 34, S. 287. 1901.

Luftabschluß (Moerner) — nur das Cystin präparativ gefunden worden ist [Embden[1]), Moerner[2])]. So gibt das *β-Krystallin* der Linse des Auges die Cysteinreaktion [Moerner[3]), Jess[4])].

Nun ist es F. G. Hopkins[5]) gelungen, aus Hefe und verschiedenen Geweben eine Substanz darzustellen, die frei vorkommt, die Cysteinreaktion gibt und eine Verbindung von Glutaminsäure und Cystein ist (Glutathion). Dieser Körper ist wie ein normales Dipeptid gebaut und hat die Struktur

$$\begin{array}{l} \qquad\quad NH_2 \\ \qquad\quad | \qquad\quad O \\ HS \cdot CH_2 \cdot CH \cdot C \diagdown\!\!\diagup NH \cdot CH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH. \\ \qquad\quad COOH \end{array}$$

Das Glutathion geht leicht durch Oxydation in seine Oxydationsstufe über, wirkt daher ähnlich wie Cystein reduzierend und vermag ebenfalls Schwefel in Schwefelwasserstoff zu verwandeln. Die oxydierte Modifikation kann durch Gewebe wieder zu dem die Cysteinreaktion gebenden Glutathion reduziert werden. Dieser Stoff spielt daher wahrscheinlich die Rolle eines Sauerstoffüberträgers bei der Gewebeatmung.

Ähnliche Verhältnisse wurden auch im Gewebe der Linse des Auges gefunden [Goldschmidt[6])]; doch kann im Linseneiweiß Cystein auch in nicht extrahierbarer Form, also offenbar als *Baustein*, nachgewiesen werden. So kommt es, daß glutathionhaltiges Linsengewebe einerseits die Cysteinreaktion gibt und andererseits imstande ist, wässerige Methylenblaulösung zur Leukobase zu reduzieren. Linseneiweiß jedoch, aus dem das Glutathion extrahiert worden ist, gibt zwar noch eine Reaktion mit Nitroprussidnatrium, vermag aber Methylenblau nicht zu entfärben.

Wichtig sind ferner die Beziehungen des Cystins bzw. Cysteins zum *Taurin*, da das letztere aus dem ersteren hervorgehen kann, indem die Thiogruppe des Cysteins zur Sulfogruppe oxydiert und die Carboxylgruppe als CO_2 abgespalten wird.

$$\underset{\text{Zystein}}{\begin{array}{l} NH_2 \\ | \\ HS \cdot CH_2 \cdot CH \cdot COOH \end{array}} + O_3 = \underset{\text{Zysteinsäure}}{\begin{array}{l} NH_2 \\ | \\ HO_3S \cdot CH_2 \cdot CH \cdot COOH \end{array}}$$

$$\begin{array}{l} \downarrow \quad NH_2 \qquad\qquad NH_2 \\ HO_3S \cdot CH_2 \cdot CH \cdot COOH = HO_3S \cdot CH_2 \cdot CH_2 + CO_2. \end{array}$$

Cysteinsäure = Taurin + Kohlensäure.

Das Cystin ist schon von Wollaston (1810) als Bestandteil von Blasensteinen (Cystinurie!) aufgefunden und später auch als Eiweißbaustein erkannt worden (E. Külz u. a.). Es krystallisiert in hexagonalen Tafeln, die in Wasser sehr schwer löslich sind. Kocht man eine Lösung von Cystin in verdünnter Natronlauge unter Zusatz von etwas Bleiacetat, so wird ein Teil des Schwefels als Schwefelwasserstoff abgespalten, der zuerst mit dem Alkali Na_2S bildet und dann mit dem Blei schwarzes Bleisulfid PbS liefert (Schwefelbleiprobe). Ei-

[1]) Embden, G.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 32, S. 94. 1901.
[2]) Moerner, Zitiert auf S. 227.
[3]) Moerner, Zitiert auf S. 227.
[4]) Jess, A.: Zeitschr. f. Biol. Bd. 61. 1913; Arch. f. Augenheilk. Bd. 71. 1912; Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 110, S. 266. 1920.
[5]) Hopkins, F. G.: Biochem. journ. Bd. 15, S. 286. 1921; Journ. of biol. chem. Bd. 54, S. 527. 1922.
[6]) Goldschmidt: v. Graefes Arch. f. Ophth. Bd. 113, S. 160. 1924.

weißkörper geben dieselbe Reaktion, sofern ihr Schwefelgehalt auf Cystin zurückzuführen ist (bleischwärzender Schwefel). Auch die Entwicklung von Schwefelwasserstoff bei der Eiweißfäulnis beruht auf Anwesenheit von Cystin (Schwefelwasserstoffderivat!). $[\alpha]_D^{20} = -2{,}25°$ (in verdünnter Salzsäure).

b) Cyclische Aminosäuren.

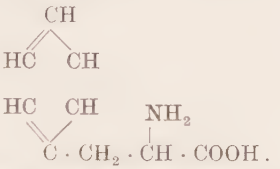
1. Cyclische Aminosäuren mit Alanin als Seitenkette.

Bei diesen Aminosäuren kommt als Seitenkette der Alaninrest vor, und auf ihm beruht der Aminosäurecharakter des Körpers. Ihnen gegenüber steht die Gruppe des Prolins, bei der der Stickstoff in Gestalt einer *Imino*gruppe an der Ringbildung beteiligt ist.

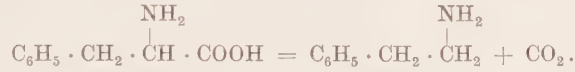
α) Benzolderivate.

Benzolderivate geben beim Erhitzen mit Salpetersäure gelbgefärbte Nitroderivate, worauf die *Xanthoproteinreaktion* der Eiweißkörper beruht, z. B. $C_6H_6 + HO \cdot NO_2 = C_6H_5 \cdot NO_2 + H_2O$. Diese Nitrierung wird durch den Eintritt von OH-Gruppen an den Benzolkern sehr erleichtert (so bei der Carbolsäure), so daß das *Tyrosin* die Xanthoproteinreaktion leichter gibt als das Phenylalanin und ersteres für die Xanthoproteinreaktion der Eiweißkörper von allen in Betracht kommt[1]).

Phenylalanin (α-Amino-β-phenylpropionsäure)

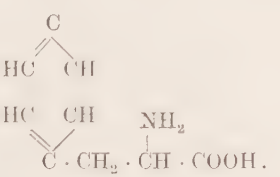


Diese Aminosäure wurde von E. Schultze und J. Barbieri entdeckt und kommt weit verbreitet vor. Sie krystallisiert in glänzenden, schwerlöslichen Blättchen und dreht links. Fp. 283° unter Zersetzung. Durch Abspaltung von CO_2 geht Phenylalanin über in Phenyläthylamin.



Beim Erhitzen von Phenylalanin mit Kaliumbichromat und Schwefelsäure tritt der charakteristische rosenartige Geruch des Phenylacetaldehyds auf

Para-oxyphenylalanin (Tyrosin) (α-Amino-β-para-oxyphenylpropionsäure)

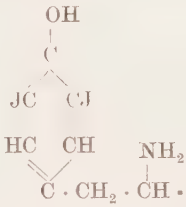


Tyrosin wurde von Liebig 1846 durch die Kalischmelze aus Käse (*τυρός*) erhalten, ist aber eine der verbreitetsten Aminosäuren. Wegen seiner Schwer-

[1]) Moerner: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 107, S. 203. 1919.

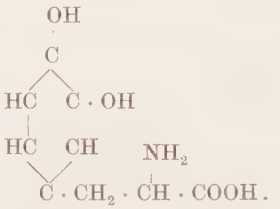
löslichkeit scheidet es sich leicht aus Lösungen (evtl. nach Neutralisieren) ab. Als Benzolderivat gibt es die Xanthoproteinreaktion. Als Phenol liefert es eine Rotfärbung mit Millons Reagenz (in der Kälte nach längerer Zeit, in der Wärme sehr schnell). Beim Nachweise ist aber zu beachten, daß auch andere Phenole diese Reaktion geben. Tyrosin wird durch die Wirkung von Tyrosinasen in braunschwarze Pigmente verwandelt; so gibt eine Lösung von Tyrosin mit einem Auszuge aus dem Pilze Russula delica eine rote Färbung, und nach einiger Zeit scheidet sich ein schwarzes Pigment aus. Tyrosin krystallisiert in Büscheln feiner prismatischer Nadeln. Fp. 314—318° unter Zersetzung. $[\alpha]_D^{20} - 13{,}2°$ (in 4proz. Salzsäure). Die spezifische Drehung ist sehr abhängig von der Konzentration der zur Lösung benutzten Säure.

3,5-Dijodtyrosin



Dieses jodhaltige Tyrosinderivat kommt in einzelnen Proteinen vor. Es wurde von Drechsel 1896 unter den Spaltprodukten des Skeletts der Koralle Gorgonia Kavolini aufgefunden und von ihm danach *Jodgorgosäure* genannt. Es ist auch aus dem *Spongin* des Badeschwamms isoliert worden und kommt vor allem auch in spezifischen Proteinen der *Schilddrüse* vor (s. bei Abelin und Abderhalden[1])].

3,4-Dioxy-phenylalanin

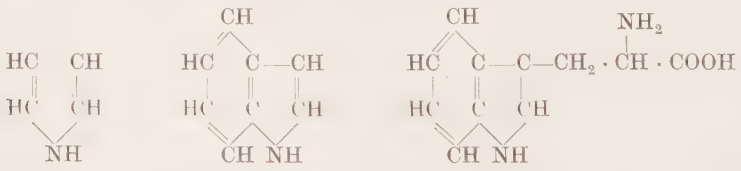


wurde von Guggenheim[2]) in den Fruchtschalen von Vicia faba aufgefunden. Ob diese Aminosäuren im Eiweiß präformiert vorkommt, ist noch ungewiß. Derbe Prismen oder feine Nädelchen. Fp. 280° $[\alpha]_D^{20} - 14{,}28$.

β) Heterocyclische Aminosäuren.

A. Indolderivate.

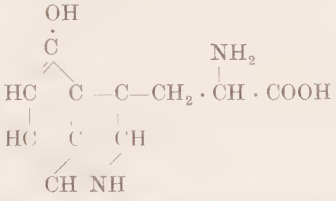
Tryptophan (α-Amino-β-indol-propionsäure). Die Zugehörigkeit des Indols und Tryptophans zeigt folgende Zusammenstellung:



[1]) Abelin, J.: Biochem. Zeitschr. Bd. 102, S. 58. 1919; Bd. 116, S. 138. 1921. — Abderhalden, E. u. Olga Schiffmann: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 195, S. 167. 1922.
[2]) Guggenheim: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 88, S. 276. 1913.

Schon im Jahre 1826 war es Tiedemann und Gmelin aufgefallen, daß bei der Spaltung von Eiweiß mittels Trypsin eine Farbenreaktion mit Chlor- oder Bromwasser auftritt, die vorher nicht vorhanden war. Diese Reaktion beruht auf dem Freiwerden von *Tryptophan*, das überhaupt nur durch fermentative Spaltung des Eiweißes freigemacht werden kann, da es bei der Hydrolyse durch Säuren oder Laugen stets zersetzt wird. Erst 75 Jahre später gelang es F. G. Hopkins und S. W. Cole[1]), Tryptophan aus der Verdauungsflüssigkeit in reinem Zustande zu isolieren (Fällung mit Quecksilbersulfat, s. S. 222). Synthetisch wurde es durch Ellinger und Flammand dargestellt. Versetzt man eine tryptophanhaltige Lösung mit Glyoxylsäure und unterschichtet mit konzentrierter Schwefelsäure, so entsteht an der Berührungszone ein violetter Ring (Reaktion von Hopkins-Cole). Die im Prinzip gleiche Reaktion war schon Adamkiewicz bekannt, der aber zu ihrer Anstellung statt Glyoxylsäure Eisessig benutzte. Hopkins und Cole zeigten, daß nicht der Eisessig, sondern die häufig darin als Verunreinigung vorkommende Glyoxylsäure für die Reaktion verantwortlich zu machen ist. Diese Reaktion wird auch von gebundenem Tryptophan (Eiweiß) geliefert. Auch mit p-Dimethylaminobenzaldehyd und konzentrierter Schwefelsäure gibt Tryptophan eine Farbenreaktion (Neubauer und Rohde). Mit Millons Reagens liefert es eine braunrote Farbe (Abderhalden und Kempe). Tryptophan gibt ferner die Xenthoproteinreaktion. Es krystallisiert in sechsseitigen rhombischen Blättchen, die schwach bitter schmecken und in Wasser schwer löslich sind. Linksdrehend.

Oxytryptophan wurde von Abderhalden und Kempe 1907 aufgefunden. Ihm kommt wahrscheinlich folgende Konstitution zu:

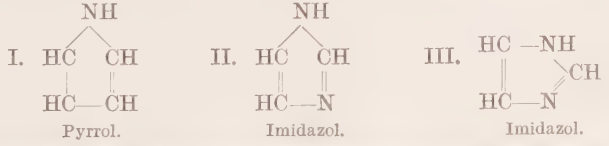


Nadeln. Fp. 293°. Linksdrehend. Gibt mit Bromwasser *keine* Färbung.

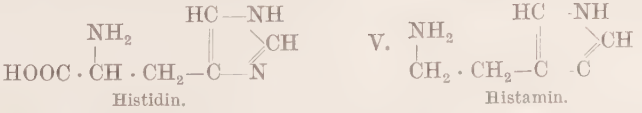
B. Imidazolderivate.

Histidin (α-Amino-β-imidazol-propionsäure).

Denkt man sich im Pyrrol (I) eine CH-Gruppe durch Stickstoff ersetzt, so entstehen die sog. *Azole*, von denen das *Imidazol* (II)



die Stammsubstanz des Histidins ist. Man schreibt den Ring meist in einer anderen geometrischen Form (III). Das Histidin (IV) ist als ein Alaninsubstitutionsprodukt des Imidazols (III) aufzufassen, analog den anderen, bisher besprochenen cyclischen Aminosäuren.



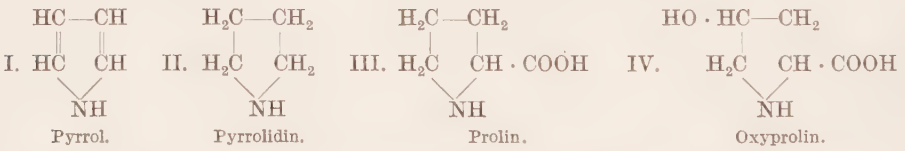
[1]) Hopkins, F. G. u. S. W. Cole: Journ. of physiol. Bd. 27, S. 418. 1901; Bd. 29, S. 451. 1903.

Durch Abspaltung der Carboxylgruppe als CO_2 entsteht aus Histidin das Histamin (V); analoge Vorgänge wurden oben bei zahlreichen Aminosäuren besprochen.

Histidin wurde von Kossel 1896 unter den Spaltprodukten eines Protamins aufgefunden, kommt aber weitverbreitet vor. Es krystallisiert in langen schmalen Tafeln, schmeckt süß und löst sich in Wasser mit alkalischer Reaktion. Fp. 287—288°. Histidin entfärbt Bromwasser. Erhitzt man die mit einem Überschuß von Bromwasser versetzte Lösung, so entfärbt sie sich zunächst, wird dann aber weinrot (F. Knoop). Histidin gibt in sodaalkalischer Lösung eine empfindliche Reaktion (Rotfärbung) mit *Diazobenzolsulfosäure* (Diazoreaktion von Pauly). Diese Reaktion ist ziemlich charakteristisch für viele Imidazolderivate. Von den Bausteinen der reinen Eiweißkörper gibt nur Tyrosin eine ähnliche Reaktion. Nach Entfernung des Tyrosins oder nach Wegschaffung der phenolischen Oxygruppe (durch Benzoylierung) kann die Reaktion mit Diazobenzolsulfosäure sogar zu einer quantitativen Bestimmung des Histidins benutzt werden[1]).

2. Cyclische Iminosäure, deren Stickstoff im Kern sitzt.

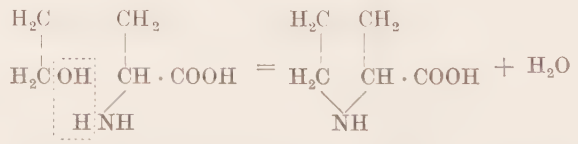
Diese von allen bisher besprochenen Aminosäuren hinsichtlich ihrer chemischen Konstitution ganz verschiedenen Körper sind Derivate des Pyrrolidins (II), das seinerseits auf das Pyrrol (I) (durch Anlagerung von Wasserstoff) zurückgeführt werden kann.



Prolin (α-Pyrrolidincarbonsäure, Formel III), wurde von E. Fischer im Jahre 1901 im Casein entdeckt, kommt aber weitverbreitet in Proteinen vor. Es ist, im Gegensatz zu den übrigen Aminosäuren, in absolutem Alkohol löslich, was zu seiner Darstellung ausgenutzt werden kann. Prolin schmeckt süß und krystallisiert in flachen Nadeln. Fp. 206—209° unter Zersetzung. $[\alpha]_D^{20} = -77{,}40°$.

Oxyprolin (γ-Oxy-α-pyrrolidincarbonsäure, Formel IV), wurde von E. Fischer im Jahre 1902 unter den Bausteinen der Gelatine aufgefunden. Farblose, rhombische Tafeln, die süß schmecken und in Wasser leicht löslich sind. Fp. ca. 270° unter Zersetzung. $[\alpha]_D^{20} = -81{,}04°$. Schwer löslich in Alkohol.

Die α-Amino-δ-oxyvaleriansäure geht leicht in Prolin über, und



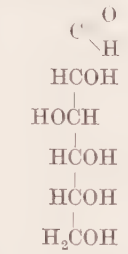
es ist diskutiert worden, ob Prolin nicht überhaupt ein sekundäres Produkt der Hydrolyse sei. Das Vorkommen von Prolin als primärer Baustein steht aber jetzt außer Zweifel.

[1]) Lautenschläger: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 102, S. 226. 1918.

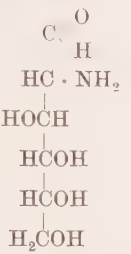
IV. Anhang.

Spaltprodukte der Eiweißkörper, die keine Aminosäuren sind.

In manchen Proteinen kommen neben den Aminosäuren noch Hexosamine vor, so wurde von Fr. Müller im Jahre 1901 das *Glucosamin* als Baustein der Mucine aufgefunden. Hexosamine sind seitdem vor allem in Mucinen, Mucoiden, ferner im Eier- und Serumeiweiß nachgewiesen worden (s. S. 280). „Aminozucker" sind Aminosubstitutionsprodukte von Hexosen und stehen gleichsam in der Mitte zwischen Aminosäuren und Kohlenhydraten:



d-Glucose.



Glucosamin.

Das bei der Hydrolyse von Eiweißkörpern stets gefundene Ammoniak (s. S. 215), stammt vielleicht zum größten Teil aus zersetzten Säureamiden (Asparagin, Glutamin s. S. 226).

Endlich bilden sich bei der Hydrolyse von Eiweißkörpern mit Säuren stets braunschwarz gefärbte amorphe Massen, sog. Huminsubstanzen. Über diese Körper wissen wir noch nicht viel; es sind hochmolekulare Stoffe, die erst sekundär durch die Säurewirkung entstehen. Ein Teil dieser gefärbten Stoffe wird von den Kohlenhydraten geliefert, aber auch das *Tryptophan* zersetzt sich leicht unter Entstehung hochmolekularer gefärbter Produkte (Melanoidine[1])].

C. Die Eigenschaften der Proteine.

I. Die Proteine als Kolloide und Ampholyte.

Graham teilte im Jahre 1861 die Stoffe ein in solche, die im gelösten Zustande durch tierische und pflanzliche Membranen hindurchdiffundieren, und solche, welche hierzu nicht befähigt sind (Krystalloide, Kolloide). Schon die Bezeichnung „Kolloid" und der Umstand, daß Leim zu den Proteinen gehört, zeigen, daß Eiweißkörper gemeinhin auch Kolloide sind.

Die treibende Kraft für die Diffusion ist der osmotische Druck, und dieser hinwiederum ist abhängig von der *Anzahl* der bei der Lösung entstehenden Substanzteilchen in der Volumeinheit, wobei es an sich gleichgültig ist, ob die Teilchen, in die der Stoff bei der Lösung zerfällt, Moleküle, Ionen oder Molekülaggregate sind. Je größer die *Anzahl* der Teilchen in der Volumeinheit, desto größer der osmotische Druck und desto größer die Neigung zur Diffussion. Nun besitzen die Kolloide in ihrer Lösung aber einen sehr geringen osmotischen Druck, und deswegen haben sie auch geringe Neigung zur Diffussion selbst dann, wenn die trennende Membran verhältnismäßig große Poren hat und z. B. nur eine poröse Tonzelle ist. Abgesehen von diesem physikalischen Grunde können Kolloide häufig auch deswegen nicht durch manche Membranen diffundieren, weil

[1]) Siehe bei O. Fürth u. Fr. Lieben: Biochem. Zeitschr. Bd. 116, S. 224. 1921.

deren Poren kleiner sein können als die Komplexe des Kolloids, was besonders bei Suspensoiden vorkommen kann.

Da nun Proteinlösungen einen sehr viel geringeren osmotischen Druck aufweisen als Krystalloidlösungen *gleicher Konzentration*, so folgt daraus, daß in Proteinlösungen die Teilchen sehr viel *größer* sein müssen als die bei der Lösung von Krystalloiden entstehenden, und man kann diese Teilchengröße ja auch durch Ermittlung des osmotischen Druckes bzw. der damit parallelgehenden Gefrierpunktserniedrigung oder Siedepunktserhöhung bestimmen. So wird denn die *Teilchengröße* zu einem wesentlichen Merkmal des kolloiden Zustandes, und darin liegt zugleich, daß es keinen absoluten Unterschied zwischen Kolloiden und Krystalloiden geben kann, und in der Tat verhalten sich auch die Lösungen der einzelnen Eiweißkörper verschieden, je nach der Natur des Proteins und der Art der semipermeablen Membran (Pergamentpapier, tierische Membranen wie Peritoneum, Kollodiumhäutchen); immer aber ist die Diffusionsgeschwindigkeit klein gegenüber den Krystalloiden. Wenn man unter Kolloiden solche Stoffe versteht, deren Teilchengröße im gelösten Zustande mehr als 1 $\mu\mu$ beträgt, so ist diese Grenze willkürlich gewählt.

Die Methoden, welche die Teilchengröße zu bestimmen gestatten, sagen uns nichts aus über die *Natur* der Teilchen. Man ist geneigt, die Proteine weiter zu unterscheiden in molekulardisperse und solche Eiweißkörper, deren Teile auch in Lösung anscheinend noch aus Komplexen zahlreicher Moleküle bestehen. So sollen das Hämoglobin und die Albumine molekulardispers sein, also an sich echte Lösungen vorstellen und nur deshalb in den Bereich der Kolloide hineinfallen, weil ihre Moleküle so groß sind. Mit diesen Vorstellungen suchen aber unsere modernen Eiweißchemiker zu brechen, und diese zwingen uns, den Begriff „Molekülgröße" mit größerer Vorsicht anzuwenden. Die Molekülgröße der Proteine ist nämlich anscheinend keine dem Protein unter allen Umständen zukommende Konstante, sondern eine Funktion des Milieus, in dem sich das Protein befindet. Gelatine, Gliadin und Seidenfibroin beispielsweise, denen man doch typische „kolloidale" Eigenschaften zubilligen muß, verlieren ihren hochkolloiden Charakter, wenn man sie in Phenol gelöst untersucht, und zwar ohne daß ein hydrolytischer Abbau stattgefunden hätte, und zeigen in diesem Lösungsmittel, nach der Beckmannschen Methode gemessen, das auffallend kleine Molekulargewicht von etwa 200 bis 400 (Troensegaard, Herzog). Phenol ist ein sog. „dissoziierendes" Lösungsmittel, d. h. es wirkt auf Gebilde, die durch Assoziation von Grundkörpern entstanden sind, dissoziierend ein, indem es selbst mit den Grundkörpern in Beziehung tritt. Bringt man das Protein aus der Phenollösung in Wasser, so erhält man wieder kolloide Lösungen, weil die Grundkörper wieder zu größeren Gebilden zusammentreten. Hier liegen die Verhältnisse also ähnlich wie bei anderen komplexen Naturstoffen, nämlich den Polysacchariden und dem Kautschuk. Dazu kommt, daß manche Proteine ein ausgeprägtes Röntgenspektrogramm zeigen, was auf eine regelmäßige Wiederkehr von Atomgruppen hindeutet (Herzog) die als Diketopiperazine oder ähnliche Ringgebilde gedeutet wurden, und Abderhalden hat das Vorkommen von Diketopiperazinen sehr wahrscheinlich gemacht. Endlich ist es Bergmann gelungen, durch leicht und freiwillig erfolgende Assoziation von diketopiperazinähnlichen Körpern hochmolekulare Stoffe synthetisch darzustellen, die kolloide Eigenschaften haben und als einfaches Modell eines Eiweißkörpers angesehen werden können. Alle diese Befunde, die später (s. S. 257) genauer besprochen werden sollen, haben eine große Anzahl unserer gegenwärtigen Eiweißforscher zu der Annahme bestimmt, daß die Proteine Assoziate von verhältnismäßig sehr einfachen Grundkörpern von der Art der Diketopiperazine (vielleicht in Verbindung mit Pep-

tiden) darstellen, und nach dieser Auffassung sind nur die Grundkörper in freiem Zustande „molekulardispers", die Eiweißkörper selbst aber *übermolekulare* Gebilde, entstanden aus den Grundkörpern durch eine feinere Valenzbetätigung. Worin diese besteht, wissen wir noch nicht. Am weitesten geht Bergmann, der annimmt, daß diese Kräfte dieselben sind, welche auch die Gitterstruktur der Krystalle bedingen, und in diesem Zusammenhange wird die Theorie Bergmanns vielleicht am besten erläutert, wenn wir eine Proteinlösung mit dem Sol eines Suspensoids, — etwa einer kolloidalen Silberlösung vergleichen. Die Komplexe des Silbersols sind regelrechte feste Körper, sie haben wie größere Silberstücke krystallinisches Gefüge, d. h. die Silbermoleküle sind zu regelmäßigen Gittern angeordnet. Die einzelnen Silbermoleküle sind aber durch die Gitterkräfte miteinander verbunden und haben daher ihre Selbständigkeit eingebüßt. „Im krystallisierten Zustand sind alle Stoffe hochmolekular." Ähnlich bei den Eiweißsolen, nur daß hier an Stelle der Silbermoleküle die Grundkörper treten, die, durch ähnliche Gitterkräfte miteinander verbunden, ähnliche Gebilde ergeben wie ein Krystall. Der wesentliche Unterschied ist nur der, daß beim Silber immer dieselbe Art von Molekülen wiederkehrt, eben das Silbermolekül, während im Protein die wiederkehrenden Moleküle wegen der Vielgestaltigkeit der in den Grundkörpern vorhandenen Aminosäuren sehr verschiedenartig sind. Die Proteine verhalten sich hochmolekular gegen Wasser, aber molekulardispers gegen Phenole, und während die Krystalloide bei der Lösung in *gleichartige* Moleküle zerfallen, desaggregieren sich die Proteine in Phenol zu sehr *verschiedenartigen* Molekülen. Man muß sich der Tragweite dieser Theorie Bergmanns bewußt sein; denn sie bedeutet — ihre Richtigkeit vorausgesetzt — das Ende des Eiweißmoleküls.

Der übermolekulare Zustand, wie er bei der Assoziation von Grundkörpern mittels Nebenvalenzen, Gitterkräften oder dergleichen entsteht, schließt an sich keineswegs die Forderung in sich, daß die Gebilde in Lösung kolloiden Charakter haben, d. h. so groß sind, daß sie durch tierische oder pflanzliche Membranen nicht diffundieren; dies liegt schon in der Relativität dessen begründet, was wir unter Diffusionsgeschwindigkeit, Porengröße der semipermeablen Membran und Teilchengröße verstehen.

Mögen strukturchemisch nun die Teilchen einer Eiweißlösung mit den Komplexen eines Suspensoids - etwa einer kolloidalen Silberlösung — eine große Ähnlichkeit aufweisen, so besteht doch ein wesentlicher Unterschied zwischen beiden hinsichtlich der Stabilität der Lösungen und der Natur der Kräfte, welche beide Arten von Teilchen in Lösung halten. Nach Jaques Loeb werden die genuinen Proteine nach denselben Gesetzmäßigkeiten in Lösung gehalten wie die *Krystalloide*. Bei diesen treten nach Langmuir die Moleküle des gelösten Stoffes und die des Lösungsmittels mittels Nebenvalenzen in engere Beziehungen, welche die Stabilität der Krystalloidlösungen bedingen. Anders beim Suspensoid. Hier sind es die Kräfte der *elektrostatischen Abstoßung*, welche verhindern, daß die Suspensoide ausflocken, und diese Abstoßung beruht auf der Existenz einer elektrischen Doppelschicht an der Grenzfläche zwischen jedem Teilchen und dem Wasser. Alle Maßnahmen, welche diese Ladung der Teilchen herabsetzen oder aufheben, bewirken auch ein Ausfallen des Suspensoids, wenn nicht das Suspensoid durch ein „Schutzkolloid" stabilisiert war, in welchem Falle das Schutzkolloid die Komplexe des Suspensoids umhüllt und sie so vor dem Ausflocken schützt [J. Loeb[1])].

Fällend wirken z. B. ein Zusatz eines Suspensoids entgegengesetzter Ladung oder geringe Mengen von Salzen, welche tatsächlich, wie Messungen

[1]) Loeb, J.: Journ. of General Physiol. Bd. 4, S. 463; Bd. 5, S. 621. 1922.

ergeben haben, die Potentialdifferenz zwischen den Suspensoidteilchen und dem Lösungsmittel vermindern können. Da hierdurch die elektrostatischen Abstoßungskräfte verschwinden oder sich vermindern, so können kleine Teilchen sich zu größeren zusammenballen, und der Einfluß der Gravitation auf die Senkungsgeschwindigkeit macht sich bemerkbar. Das Suspensoid „flockt aus". Hardy zeigte, daß ganz allgemein Flockung der suspendierten Teilchen durch dasjenige Ion des Salzes bedingt wird, dessen Ladung der der suspendierten Teilchen entgegengesetzt ist. Die Konzentration des für die Fällung solcher Suspensionen notwendigen Salzes braucht immer nur eine verhältnismäßig sehr geringe zu sein. Ganz anders verhalten sich Proteinlösungen. Da ihre Stabilität nicht auf einer elektrischen Abstoßung infolge der Ladung beruht, sondern vielmehr dieselbe Ursache hat wie bei Krystalloiden (s. oben), sind sie auch nicht empfindlich gegen geringe Mengen von Salzen. Nun sind zwar zumeist Proteine als Ampholyte mehr oder weniger elektrolytisch dissoziiert, d. h. als Ion vorhanden und demnach elektrisch geladen. Aber diese Ladung hat bei den Proteinen nicht die Bedeutung wie bei den Suspensoiden. Beseitigt man die Ladung z. B. einer Albuminlösung dadurch, daß man sie auf den isoelektrischen Punkt (s. S. 237) bringt, so bleibt das Albumin gelöst. Die Tatsache, daß viele Proteine im isoelektrischen Punkt — also im ungeladenen Zustande — ausfallen (Casein, Mucin, Globulin u. a.), hat mit ihren kolloiden Eigenschaften gar nichts zu tun und beruht lediglich auf dem Umstande, daß diese Proteine in „freiem", d. h. nicht salzartig gebundenem Zustande an sich unlösliche Körper sind, wie es zahlreiche derartige Stoffe gibt, z. B. manche Aminosäuren. Sie können dann aber wieder durch Salzbildung, also durch Säure- oder Alkalizusatz in Lösung gebracht werden.

Besondere Verhältnisse liegen bei der *Denaturierung* der Albumine vor. Albumine sind, wie oben erwähnt, auch im isoelektrischen Punkte in Wasser löslich. Wird aber eine Albuminlösung erhitzt, so erfolgt eine Umänderung dergestalt, daß das Albumin dann im isoelektrischen Punkte unlöslich *wird*. Da der isoelektrische Punkt der Albumine auf der sauren Seite liegt, so erklärt sich die alte empirisch gefundene Tatsache, daß man bei der Kochprobe schwach ansäuern muß. In diesem an sich unlöslichen Zustande kann das denaturierte Albumin sich wie ein Suspensoid verhalten, d. h. durch elektrische Potentialdifferenz seiner Teilchen gegenüber dem Lösungsmittel in Suspension bleiben, und durch Salze kann die Ladung und damit das Schicksal der Teilchen beeinflußt werden.

Aber der Denaturierungsvorgang als solcher hat sicherlich nichts mit dem *kolloiden Zustande* zu tun, vielmehr halten die jetzigen Eiweißchemiker diesen Vorgang für eine regelrechte chemische Veränderung (Bergmann), und vor allem die Beobachtung von Willstätter[1]), daß manche proteolytische Fermente sich gegen genuines und denaturiertes Eiweiß verschieden verhalten, spricht dafür.

Größere Salzmengen vermögen Proteinlösungen häufig niederzuschlagen. Aber auch dies hat nichts mit dem kolloiden Zustande zu tun, ist nicht einmal ein Reservat für Proteine, denn es gibt viele Stoffe, die sich aus ihren Lösungen aussalzen lassen, z. B. die wasserlöslichen Fettsäuren von der Propionsäure aufwärts und manche Aminosäuren (Leucin und Phenylalanin). Das Aussalzen ist auch keine eigentliche Fällung, sondern eine Verteilungsänderung, und daher reversibel (Spiro, Chick und Martin, Sörensen). Es sondert sich hierbei eine proteinreiche und salzarme feste Phase von einer proteinarmen, aber salzreichen

[1]) Willstätter, R., W. Grassmann u. O. Ambros: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiolog. Chem. Bd. 151, S. 289. 1926.

flüssigen ab. Die Leichtigkeit der Aussalzung der verschiedenen Proteine ist je nach dem vorliegenden Protein verschieden, indem einzelne schon bei niederer Salzkonzentration, andere bei höherer abgeschieden werden. Hierauf beruhen die wichtigen Darstellungs- und Trennungsmethoden der Albumine und Globuline (Hofmeister).

Ein großer Teil der Eigenschaften der Proteine, die man früher dem „kolloiden" Zustande der Proteine zugeschrieben und die man meist mit einer „Adsorption" zu erklären versucht hat (Freundlich), lassen sich nunmehr zwanglos auf die Tatsache zurückführen, daß die Proteine *Ampholyte* sind, deren Reaktionen mit Säuren, Basen und Salzen genau denselben stöchiometrischen Gesetzmäßigkeiten unterworfen sind wie die Krystalloide. Es ist ein großes Verdienst von Jaques Loeb, eine Reihe von früher nur mit erzwungenen Hypothesen erklärbaren Reaktionen einer einheitlichen Betrachtungsweise zugänglich gemacht zu haben.

Wegen des amphoteren Charakters der Proteine, der, wie früher ausgeführt, auf den amphoteren Charakter der Aminosäuren zurückzuführen ist, sind sie befähigt, sowohl mit Säuren als auch mit Basen Salze zu bilden. Indessen sind die basischen Gruppen wegen der Anwesenheit der sauren und die sauren wegen der Gegenwart der basischen Gruppen „schwach", d. h. ihre Dissoziationskonstante ist sehr klein, und deswegen neigen die Salze zum hydrolytischen Zerfall, wenn nicht Säure oder Base im *Überschuß* vorhanden, die Proteinlösung also nicht ausgesprochen *sauer* oder *alkalisch* ist. Dazwischen gibt es offenbar einen neutralen Punkt, bei dem das Protein überhaupt kein Salz zu bilden vermag. Hier ist das Protein in vollkommen „freiem" Zustande und weist wegen der Schwäche der sauren und basischen Gruppen ein Minimum von Ionen auf, während der Eiweißkörper im Salzzustande weitgehend — fast vollkommen — in Ionen elektrolytisch dissoziiert ist, weil ja im Gegensatz zu den schwachen Basen und Säuren deren *Salze* weitgehend dissoziiert sind. Man nennt diesen Punkt den *isoelektrischen Punkt*. Er fällt bei den meisten Proteinen nicht mit dem Neutralpunkte des Wassers zusammen, sondern liegt auf der sauren Seite. Folgende Zusammenstellung[1]) zeigt die isoelektrischen Punkte verschiedener Proteine.

	p_H
Serumalbumin	4,8
Hämoglobin	6,8
Gliadin	9,23
Serumglobulin	5,44
Gelatine	4,7
Edestin	6,89
Casein	4,75
Denaturiertes Serumalbumin	5,09
Eieralbumin	4,8

Auf der alkalischen Seite (vom isoelektrischen Punkt aus gesehen) ist das Protein Anion und wandert zur Anode, auf der sauren Seite ist es Kation und wandert zur Kathode. Im isoelektrischen Punkte selbst zeigt das Protein keine Wanderungsrichtung. Versetzt man ein in verdünnter Säure gelöstes Protein allmählich mit Alkali, so kehrt im Felde einer elektrolytischen Zelle die Wanderungsrichtung plötzlich um, wenn der isoelektrische Punkt erreicht ist, und daran kann man ihn leicht und sehr scharf erkennen. Der isoelektrische Punkt ist für das Verständnis zahlreicher Eigenschaften der Proteine von größter Bedeutung geworden, auf die weiter unten eingegangen werden wird. Aufgefunden wurde er zuerst von Hardy im Jahre 1900 an denaturiertem Eiereiweiß, genauer definiert von Loeb im Jahre 1904. L. Michaelis hat ihn mit den inzwischen

[1]) Entnommen aus O. Kestner: Chemie der Eiweißkörper, S. 138. Braunschweig: Vieweg & Sohn 1925.

aufgekommenen Methoden zur exakten Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration im Jahre 1910 bei zahlreichen Proteinen bestimmt, und seinen Arbeiten vor allem ist die Bedeutung, die der isoelektrische Punkt jetzt hat, zuzuschreiben.

Oben war ausgeführt, daß die Proteinsalze sehr zur hydrolytischen Dissoziation neigen, und diesem Umstande ist es auch zuzuschreiben, daß es verhältnismäßig lange gedauert hat, bis erkannt wurde, daß die Proteine in ihrem Verhalten zu Basen und Säuren durchaus den Gesetzen der *Stöchiometrie* gehorchen, und immer wieder trat die Meinung hervor, die *Adsorption* spiele hier eine Hauptrolle, die man dann natürlich mit dem „Kolloidcharakter" der Proteine in Verbindung brachte.

Zwar wurden beispielsweise Säureverbindungen von Proteinen schon von vielen älteren Forschern, so als erstem von Sjöqvist (1894), als *Salze* erkannt; eine exakte Untersuchung dieser Verhältnisse war aber erst möglich, als man gelernt hatte die *Wasserstoffionenkonzentration* zu berücksichtigen, da diese wegen der hydrolytischen Dissoziation der Proteine von ausschlaggebender Bedeutung ist (Michaelis, Sörensen, Jaques Loeb). Reagiert NH_3 mit HCl, so entsteht NH_4Cl, das in positive NH_4-Ionen und negative Cl-Ionen elektrolytisch dissoziiert ist. Dementsprechend war anzunehmen, daß Gelatine mit HCl Gelatinechlorid bilden würde, das folgendermaßen dissoziieren muß:

$$\text{Gelatine} \cdot \overset{+}{N}H_3Cl \rightleftarrows \text{Gelatine}^{+} \cdot NH_3 + \overline{Cl}.$$

Danach muß in einer wässerigen Lösung von HCl die Konzentration der Chlorionen *unverändert* bleiben, wenn man isoelektrische (s. S. 239) Gelatine in geringer Menge zufügt, wobei allerdings vorausgesetzt wird, daß die elektrolytische Dissoziation des entstehenden Gelatinechlorids vollständig ist. Gleichzeitig mußte die Wasserstoffionenkonzentration gegenüber der nicht mit Gelatine versetzten Salzsäure entsprechend *abnehmen*. Der Versuch bestätigte dies, und der Unterschied gegenüber dem Ammoniumchlorid besteht nur darin, daß das Gelatinechlorid beträchtlich hydrolytisch gespalten ist, während dies beim Ammoniumchlorid nur in geringem Maße der Fall ist (Jaques Loeb).

Wenn man Säure zu ursprünglich isoelektrischem krystallisierten Eiereiweiß zufügt, so treten bei derselben Wasserstoffionenkonzentration der Lösung gleiche Mengen Wasserstoffionen mit dem Eiweiß in Verbindung, gleichviel ob man eine starke oder schwache Säure zusetzt[1]).

Solche Versuche zeigten, daß hierbei die Ionen sich mit den Proteinen nach *stöchiometrischen Regeln*, d. h. mittels der primären Valenzen, die aus der Chemie her bekannt sind und nicht nach den empirischen Adsorptionsregeln verbinden.

Auf den leichten hydrolytischen Zerfall der Protein-Säureverbindungen ist es auch zurückzuführen, daß man eine Fällung von Eiweiß mit einem „Alkaloidreagenz" immer bei stark saurer Reaktion vornehmen muß. Alkaloidreagentien (Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure, Gerbsäure, Pikrinsäure, Trichloressigsäure u. a.) sind Säuren, die sich mit dem Protein zu unlöslichen Salzen verbinden können. War die Reaktion nicht genügend sauer, so ist der Niederschlag nicht vollständig; bringt man den Niederschlag nach der Fällung in eine größere Menge Wasser, so löst er sich ganz oder zum Teil wieder auf.

Der isoelektrische Punkt ist zugleich ein Wendepunkt für eine Reihe von Eigenschaften der Proteine (s. u.). Er ist vor allem das *Fällungsoptimum* für alle Proteine, die in „freiem", d. h. nicht salzartig gebundenem Zustande an sich unlöslich sind, oder doch durch gewisse Eingriffe (Denaturieren) unlöslich ge-

[1]) Nach J. Loeb: Die Eiweißkörper. Berlin: Julius Springer 1924.

macht werden können. In der Milch liegt das Casein als Caseinat vor. Versetzt man Milch mit einer unzureichenden Menge Essigsäure, so wird nicht alles Casein freigemacht: die Fällung ist unvollständig. Trifft man den isoelektrischen Punkt, so ist alles Casein frei und bildet, da es an sich unlöslich ist, einen Niederschlag; setzt man aber zu viel Essigsäure zu, so bildet sich lösliches essigsaures Casein und die Fällung ist wieder inkomplett oder bleibt gar ganz aus. Diese Fällbarkeit vieler Proteine im isoelektrischen Punkt hat also gar nichts mit ihrem Charakter als Kolloide zu tun; jedes Krystalloid mit ähnlichen chemischen Eigenschaften verhält sich ebenso (z. B. in freiem Zustande unlösliche Aminosäuren wie Tyrosin, Cystin, Leucin u. a.). Die Unmöglichkeit, im isoelektrischen Punkte Salze bilden zu können wird benutzt, um Proteine „aschefrei" darzustellen (Jaques Loeb). Dies hat früher große Schwierigkeiten bereitet, da es trotz langer Dialyse nicht gelingen wollte, die Proteine aschefrei, d. h. frei von Elektrolyten zu erhalten. So nahm man denn an, daß Proteine „als Kolloide" imstande seien, Salze zu adsorbieren, oder sah in den Aschesubstanzen sogar integrierende Bestandteile des Eiweißmoleküls. Heute wissen wir, daß der Aschegehalt der Proteine mit ihren amphoteren Eigenschaften zusammenhängt und daß die Bindung anorganischer An- und Kationen ebenfalls *stöchiometrischen* Gesetzen gehorcht und nichts mit dem Kolloidzustande der Proteine zu tun hat. Heute ist es also leicht aschefreie Proteine darzustellen: Man braucht sie bloß auf den isoelektrischen Punkt zu bringen und dann zu dialysieren, oder bei im isoelektrischen Punkte unlöslichen Proteinen diese einfach gründlich auszuwaschen. Ein so behandeltes Protein nennt man „isoelektrisches" Protein.

Von den chemischen Eigenschaften haben wir bisher keine einzige gefunden, die auf den kolloidalen Zustand der Proteine zurückzuführen ist, es waren Eigenschaften die einzeln oder alle auch einem Krystalloid hätten zukommen können. Sie ließen sich aus den Gesetzmäßigkeiten der Stöchiometrie erklären.

Da das Kennzeichen der Proteine als *Kolloide* in dem durch die Teilchengröße bedingten Verhalten zu semipermeablen Membranen liegt, so macht sich das Protein nach J. Loeb als Kolloid überhaupt erst bemerkbar, wenn es mit einer *semipermeablen Membran* in Beziehung tritt. Dies hinwiederum trifft zu, wenn es entweder *gelöst* eine *semipermeable Zelle* erfüllt, oder aber, wenn es sich im *Gelzustande* befindet, in welchem Falle es gleichsam selbst die semipermeable Membran ist; denn ein Proteingel ist für Krystalloide durchlässig, für die das Gel bildende Proteinteilchen natürlich nicht. Liegt isoelektrisches Protein vor, so sind die Dinge am einfachsten, und Besonderheiten machen sich nicht bemerkbar. Das Protein löst sich entweder auf, oder es quillt bloß. Diese einfache primäre Quellung faßt Jaques Loeb als eine Lösung von Wasser in Protein auf. Der osmotische Druck von isoelektrischem Protein zeigt keine Besonderheiten und ist im übrigen sehr klein. Setzt man dem isoelektrischen Protein Salze zu der Art, daß der isoelektrische Punkt gewahrt bleibt, so diffundieren die Salze durch die Membran hindurch, bis ihre molare Konzentration innen und außen die gleiche geworden ist. Sie haben dann keinen Einfluß mehr auf den osmotischen Druck. Das gleiche gilt natürlich für nichtelektrolytische Krystalloide, wie Rohrzucker.

Anders wird die Sache, wenn jetzt die *Wasserstoffionenkonzentration* sich verschiebt, das Protein also ganz oder zum Teil als *Ion* vorkommt. Löst man beispielsweise isoelektrische Gelatine in verdünnter Salzsäure, bringt die Lösung in Kollodiumsäckchen und hängt diese in Wasser, so können durch die Membran nur H und Cl Ionen diffundieren, nicht aber Gelatineionen, und in allen solchen Fällen, in denen eins von mehreren Ionen am Diffundieren verhindert ist, stellt sich ein Gleichgewicht ein, dergestalt, daß die diffusibeln Ionen auf beiden Seiten

ungleich verteilt sind, und zwar ist die gesamte molare Konzentration der diffusiblen Ionen auf der Seite der Eiweißlösung *größer* als in der nichteiweißhaltigen Außenflüssigkeit. Die relative Konzentration der freien Salzsäure innen und außen nach eingestelltem Gleichgewicht ist durch die Gleichung bestimmt

$$x^2 = y\,(y + z),$$

wobei x die Konzentration der H'- und der Cl'-Ionen in der Außenflüssigkeit, y die Konzentrationen der H'- und Cl'-Ionen der freien Salzsäure innen, und z die Konzentration der Chlorionen bedeutet, welche den Gelatinekationen entsprechen. Mit anderen Worten: Die Verteilung der H'- und Cl'-Ionen auf beiden Seiten der Membran ist derart, daß das Produkt aus den Konzentrationen der beiden entgegengesetzt geladenen Ionen in beiden Flüssigkeiten gleich ist.

Dieses Gleichgewicht ist das Donnansche[1]) Membrangleichgewicht; es hat zur Folge, daß wegen der Anhäufung diffusibler Ionen im Innern der Zelle der osmotische Druck *ansteigt* und nunmehr eine Summe von zwei Teildrucken ist, deren einer auf die Gelatine, deren anderer aber auf krystalloide Ionen infolge des Donnangleichgewichtes zurückzuführen ist. Errechnet man den letzteren und zieht ihn vom beobachteten Gesamtdruck ab, so bleibt der wahre Druck der Gelatine über. So erklärt sich nach Loeb die lange bekannte, aber bisher unzureichend gedeutete Tatsache, daß Säuren den osmotischen Druck von Proteinlösungen erhöhen. Das Neue an der Auffassung ist, daß nicht die *Gelatine* (etwa infolge Änderung ihres „Dispersitätsgrades") diese Änderung des osmotischen Druckes bedingt, sondern die infolge des *Donnan*gleichgewichtes im Innern der Zelle sich anhäufenden diffusiblen Ionen. Wichtig ist vor allem die sich hieraus ergebende Tatsache, daß Messungen des osmotischen Druckes von Proteinen ohne Berücksichtigung der Wasserstoffionenkonzentration wertlos sind.

Setzt man zu einer in einem Kollodiumsäckchen befindlichen Lösung von salzsaurer Gelatine ein Neutralsalz, und läßt wieder Gleichgewicht eintreten, so vermindert sich der Konzentrationsüberschuß der diffusiblen Ionen im Innern der Zelle, wie sich rechnerisch aus dem Donnangleichgewicht herleiten läßt, und der osmotische Druck sinkt wieder. Diese *depressorische* Eigenschaft von Neutralsalzen auf den osmotischen Druck ist lediglich von der Valenz und nicht etwa von der Natur der Salze abhängig. Sie war lange bekannt; man führte sie aber auf eine Verkleinerung des osmotischen Druckes der *Gelatine* (Änderung des Dispersitätsgrades) zurück und nahm zudem eine Wirkung an, die von der chemischen Natur der Salze (Hofmeistersche Reihe s. u.) abhängig sein sollte. Die depressorische Wirkung der Neutralsalze leitet sich also aus dem *Donnangleichgewicht* her, und da dieses nur das Gleichgewicht von *Ionen* regelt, so haben theoretisch eben nur *Elektrolyte* einen depressorischen Einfluß auf den osmotischen Druck ionisierten Proteins, was durch die Erfahrung bestätigt wird; denn Rohrzucker z. B. ist wirkungslos. Aus demselben Grunde sind Neutralsalze im *isoelektrischen* Punkte des Proteins wirkungslos, weil zum Wesen des Donnangleichgewichtes gehört, daß ein nichtdiffusibles *Ion* vorhanden sein muß.

In ganz ähnlicher Weise erklären sich die komplizierten Erscheinungen, die bei der *Quellung* von Proteingelen beobachtet werden. Es war lange Zeit bekannt, daß *Säuren* die Quellung der Gelatine vermehren, daß aber Neutralsalze auf so gequollene Gelatine entquellend wirken. Hofmeister hatte die entquellende Wirkung von Neutralsalzen auf gequollene Gelatine untersucht und sie zu einer „lyotropen Reihe" zusammengestellt. Die Hofmeisterschen Reihen bestehen jedoch nach Jaques Loeb zu unrecht, weil sie keine Rücksicht auf die Wasserstoffionenkonzentration nehmen.

[1]) Donnan, F. G.: Zeitschr. f. Elektrochem. Bd. 17, S. 572. 1911.

Loeb macht sich die Theorie der Quellung von Procter und Wilson[1]) zu eigen, die im Jahre 1916 die Säurequellung der Gelatine auf das Donnansche Membrangleichgewicht zurückgeführt haben. Danach muß man bei der Quellung zwei verschiedene Momente unterscheiden:

1. Die Quellung der isoelektrischen Gelatine. Sie erfolgt einfach dadurch, daß sich Wasser in der Gelatine löst.

2. Die *zusätzliche* Quellung, die Proteingele zeigen, wenn die Wasserstoffionenkonzentration aus dem isoelektrischen Punkt herauswandert. Hier gelten nach den genannten Forschern genau dieselben Beziehungen, wie sie oben bei den Änderungen des osmotischen Druckes mitgeteilt worden sind. Das Gel bildet eine natürliche semipermeable Membran, die für krystalloide Ionen durchlässig, für die Proteinionen selbst aber undurchlässig ist. Infolgedessen kommt es bei Ionisation des Proteins, also z. B. wenn isoelektrische gequollene Gelatine in verdünnte Salzsäure gelegt wird, genau so zur Ausbildung eines Donnangleichgewichtes, als ob die die Gelatine in einer semipermeablen Membran (s. o.) sich befände. Es findet also eine Anhäufung krystalloider Ionen im Innern des Gels statt, und infolgedessen *steigt der osmotische Druck* in dem Gel, was wiederum zur Folge hat, *daß die Quellung zunimmt*. Zusatz von Neutralsalzen vermindert, wie die Donnansche Regel es erfordert, diese Anhäufung krystalloider Ionen, der osmotische Druck sinkt wieder. Auch hier ist nur die Valenz des Neutralsalzes das Wesentliche, nicht aber dessen Natur, je höher die Valenz, desto stärker die entquellende Wirkung.

Endlich führt Jaques Loeb auch die Änderungen der *Viskosität* von Proteinlösungen durch Säuren und Neutralsalze auf das Donnangleichgewicht zurück. Man muß danach zweierlei Arten von Viskosität bei Proteinlösungen unterscheiden: die eine ist für Proteine als Kolloide unspezifisch, sie beruht auf der krystalloiden Lösungsart der Kolloide. Es ist dies dieselbe Viskosität, die auch den Krystalloiden eigentümlich ist. Die andere Art jedoch ist bei den einzelnen Proteinen verschieden ausgeprägt, am meisten bei der Gelatine. Sie beruht darauf, daß Proteinteilchen zu Aggregaten zusammentreten (Micellen), die dann gleichsam submikroskopische Gelfetzen darstellen, die ihrerseits ein Donnangleichgewicht aufweisen können. Diese Micellen werden also auf Säurezusatz nach den Gesetzmäßigkeiten des Donnangleichgewichtes quellen und so die Viskosität der Gelatinelösung erhöhen können, während Neutralsalze das Umgekehrte bewirken.

So führt denn Jaques Loeb die typisch *kolloiden* Eigenschaften der Proteine, nämlich die komplizierten Verhältnisse des *osmotischen Druckes*, der *Quellung* und der *Viskosität* sämtlich auf das Donnansche Membrangleichgewicht zurück. Änderungen des kolloiden Zustandes durch Änderung der Disperität und der Hydratation (Pauly) lehnt er als unbewiesene Hypothesen ab. In der einheitlichen Betrachtungsweise liegt zweifellos eine große Schönheit.

Zwar weisen Proteine noch eine Reihe von anderen Eigenschaften auf, die man gemeinhin in er „Kolloidchemie" behandelt, wie Löslichkeit, Kohäsion, Adhäsion und Oberflächenspannung, Eigenschaften, die nicht in einer direkten Beziehung zum Donnangleichgewicht stehen; aber diese mit der Molekularstruktur zusammenhängenden Erscheinungen sind nach J. Loeb nicht spezifisch kolloidal, sondern gehören in das Gebiet der Atomphysik. Sie werden nicht nur durch die Valenz, sondern auch durch die Natur der Ionen beeinflußt und unterscheiden sich dadurch von den rein kolloidalen, durch das Donnangleichgewicht bedingten Erscheinungen.

[1]) Procter, H. R. u. J. A. Wilson: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 109, S. 307. 1916.

Schwierig ist nach wie vor zu erklären, warum Globuline, die bekanntlich im isoelektrischen Punkt unlöslich sind, sich in Salzlösungen — auch im isoelektrischen Punkte — lösen. J. Loeb[1]) erklärt auch dies aus dem Donnanschen Membrangleichgewicht. O. Kestner[2]) macht darauf aufmerksam, daß nach Pfeiffer sich auch Aminosäuren mit Neutralsalzen verbinden, und daß hierdurch schwerlösliche Aminosäuren leichtlöslich werden können: er gibt der letzteren Erklärung den Vorzug.

II. Sonstige Eigenschaften der Eiweißkörper.

Der Chemiker pflegt beim Arbeiten mit einer Substanz sich zuerst Rechenschaft darüber abzulegen, ob der Stoff, den er in Händen hat, ein *einheitlicher* Körper ist, d. h. ob er nur aus gleichartigen Molekülen besteht oder ein Gemisch mehrerer Individuen darstellt. Aber diese Frage ist in der Proteinchemie äußerst schwer zu beantworten, und damit wird von vornherein eine große Unsicherheit hineingetragen; denn ihre eindeutige Beantwortung ist Voraussetzung für die *Reindarstellung* eines Eiweißkörpers. Die für die Isolierung eines Eiweißkörpers benutzten Eigenschaften sind meist nicht nur für diesen Eiweißkörper allein charakteristisch, kommen vielmehr einer Reihe von Proteinen ebenfalls zu. Hat man eine Gewähr dafür, daß die mit den üblichen Methoden (z. B. fraktioniertes Aussalzen) amorph niedergeschlagenen hochkolloiden Eiweißkörper chemisch reine Stoffe sind, wo wir doch wissen, wie schwer es häufig ist, selbst sehr gut krystallisierende niedermolekulare Körper wirklich rein darzustellen, wo wir manchmal gezwungen sind, den komplizierten Umweg über *Derivate* einzuschlagen, die erst synthetisch dargestellt werden müssen, und aus denen dann der Körper wieder regeneriert werden muß?

Zwar ist es gelungen, eine Reihe von Eiweißkörpern in eine *krystallinische* Form zu bringen. Aber selbst dies gibt uns keine Gewähr, daß die krystallisierten Proteine wirklich einheitliche Körper sind, wie zahlreiche Beispiele aus der organischen Chemie lehren; zudem können Eiweißkrystalle andere kolloide Stoffe enthalten, ohne daß ihre Form eine Änderung erführe. So kann Eieralbumin, auch wenn es mucinartige (an Glucosamin reiche) Stoffe enthält, doch krystallisieren, und nach Zusatz von Goldsol zu einer krystallisierbaren Eiweißlösung geht kolloides Gold in die Eiweißkrystalle mit hinein (Fr. N. Schulz und R. Zsigmondi). Zwar läßt sich mucinhaltiges Albumin durch Umkrystallisieren reinigen, so daß die Krystalle ärmer an Glucosamin werden (etwas Glucosamin scheint Eieralbumin selbst zu enthalten), aber was gibt uns in Anbetracht der Vielgestaltigkeit der Proteine die Gewißheit, daß nicht noch andere, dem Albumin vielleicht ähnliche Eiweißkörper zugegen sind, deren Anwesenheit sich nicht durch eine auffallende Eigentümlichkeit wie den hohen Glucosamingehalt der Glykoproteide verrät?

Neuerdings versucht man, dem Problem der Einheitlichkeit der Eiweißkrystalle mit den modernen physikalisch-chemischen Methoden beizukommen [Sörensen[3])]. Es ist aber stets zu beachten, daß die Unterscheidung zwischen konstanten Gemischen und einheitlichen chemischen Körpern sehr schwer und mit unseren augenblicklichen Methoden nicht immer möglich ist.

---

[1]) Loeb, J.: Journ. of gener. physiol. Bd. 3, S. 557. 1921; Bd. 5, S. 109. 1922.

[2]) Kestner, O.: Chemie der Eiweißkörper. 4. Aufl., S. 150. Braunschweig: Vieweg & Sohn 1925.

[3]) Sörensen, S. P. u. M. Höyrup: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 103, S. 15. 1918; Bd. 103, S. 267. 1918. — Sörensen, S. P.: Ebenda Bd. 103, S. 211. 1918; Bd. 106, S. 1. 1919.

So kommt es, daß manche Eiweißforscher den Namen „Protein" vorläufig als einen biologischen Sammelbegriff für hochmolekulare, kolloide, aus Aminosäuren zusammengesetzte Verbindungen benutzen und hervorheben, „daß die bisherigen Methoden wohl gestatten, unter Innehaltung der empirisch gefundenen Bedingungen immer wieder die gleiche Gruppe von Eiweißstoffen zu isolieren, daß hingegen zurzeit für keinen Vertreter der Proteine der *Beweis* geführt ist, daß er chemisch einheitlich ist. Es ist *möglich*, daß einheitliche Proteine isoliert sind; es muß aber auch mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß jedes einzelne der bisher isolierten Proteine aus einer großen Anzahl nahe verwandter Proteine besteht" [nach ABDERHALDEN[1])].

Auf S. 234 war auseinandergesetzt, daß Proteine ähnlich wie die Polysaccharide jetzt als Assoziate einfacher Grundkörper aufgefaßt werden, und daß einzelne Forscher zu der Überzeugung gelangt sind, daß man den Proteinen kein konstantes Molekulargewicht im Sinne der klassischen Chemie als integrierende Strukturkonstante zubilligen kann. Nun hat man aber auf Grund älterer Untersuchungen und Anschauungen ziemlich konkrete Vorstellungen über die Größe der Moleküle wenigstens einiger Proteine, so vor allem des Hämoglobins und man wird abwarten müssen, wie die neuen Anschauungen sich hiermit in Einklang bringen lassen. Zur Zeit ist eine Auseinandersetzung noch nicht erfolgt, und deshalb können hier nur die bisher geltenden Meinungen wiedergegeben werden.

Zur Bestimmung des Molekulargewichtes hat man sich chemisch-analytischer und physikalischer Methoden bedient. Es ist jedoch stets zu berücksichtigen, daß man mit chemisch-analytischen Methoden niemals Molekulargewichte, sondern nur *Äquivalent*gewichte erhält. Die erhaltenen Werte sind also nur Mindestzahlen.

Eine besonders große Rolle spielt die Auswertung des Prozentgehaltes an präformiert vorhandenen charakteristischen, aber in geringer Zahl (am besten in der Einzahl) vorkommenden Atomen, wobei vor allem der *Schwefelgehalt* der Eiweißkörper, der *Eisen*gehalt des Hämoglobins und der *Phosphor*gehalt des Caseins in Frage kam. Da wir aber auch hier in den meisten Fällen nicht wissen, wie viel Atome im Protein vorhanden sind, so liefert uns diese Betrachtung ebenfalls nur Minimalzahlen. Folgende Zusammenstellung[2]) gibt eine Übersicht über den Schwefelgehalt einiger Eiweißkörper und die darauf beruhende Berechnung ihrer Molekulargewichte.

	Schwefel in %	Molekulargewicht (unter der Annahme, daß auf jedes Molekül Eiweiß nur ein Atom Schwefel entfällt)
Oxyhämoglobin (Pferd)	0,43	7440
Edestin (krystallisiert)	0,87	3780
Eieralbumin (krystallisiert)	1,3	2460
Globulin	1,38	2320
Serumalbumin (krystallisiert, Pferd) .	1,89	1800

Berücksichtigt man aber, daß im Eiweißmolekül mehrere S-Atome vorkommen, so erhält man entsprechend höhere Zahlen, nach FR. N. SCHULZ z. B. für das Serumalbumin 5100, für Eieralbumin 4900, für Oxyhämoglobin 14 800, für Edestin 7300. Man vergleiche diese Werte für die für Eieralbumin von SÖRENSEN (s. u.) angegebene Zahl von 34 000.

[1]) ABDERHALDEN, E.: Lehrb. d. physiol. Chemie. 5. Aufl., S. 388. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1923.

[2]) SCHULZ, FR. N.: Die Größe des Eiweißmoleküls. Jena: G. Fischer 1903.

Von allen Proteinen hat das *Hämoglobin* am meisten zur Bestimmung des Molekulargewichtes eingeladen, denn hier ist eine wirksame gegenseitige Kontrolle möglich durch die chemische Analyse (Jaquet), insbesondere durch Bestimmung des Eisen- und Schwefelgehaltes, das Sauerstoffbindungsvermögens (Hüfner) und des osmotischen Druckes. Alle diese Methoden haben zu dem übereinstimmenden Ergebnis von 16000 bis 17000 geführt. In der angegebenen Zahl von 16669 haben die letzten Stellen natürlich keinen absoluten Wert, ebensowenig die von Jaquet angegebene Bruttoformel $C_{758}H_{1203}N_{195}O_{28}FeS_3$. Aus dem übereinstimmenden Resultat der chemischen Analyse und des osmotischen Druckes hat man auch geschlossen, daß das Hämoglobin „molekulardispers" sei. Über den neuen Inhalt dieses Begriffes wurde oben geprochen.

Von den *physikalischen* Methoden zur Bestimmung des Molekulargewichtes der Proteine kommt vor allem die Ermittlung der Gefrierpunktserniedrigung und des osmotischen Druckes in Frage, da die Beobachtung der Siedepunktserhöhung sich bei den meisten Eiweißkörpern wegen ihrer Hitzeempfindlichkeit verbietet. Die Gefrierpunktserniedrigung gibt bei der Größe der Moleküle nur sehr niedrige Werte und beträgt z. B. bei einer 14proz. Lösung von Hühnereiweiß nur 0,02°. Bedenkt man, wie schwer es ist, Eiweißkörper wirklich rein darzustellen, und daß selbst geringe Verunreinigungen besonders durch Elektrolyte diese niedrigen Thermometerwerte wesentlich fälschen können, so wird auch hier die ungeheure Schwierigkeit bei der Auswertung der Resultate offenbar.

Die mit solchen Methoden gefundenen Zahlen zeigen aber, daß die oben mitgeteilten, aus dem Schwefelgehalt errechneten Werte zu niedrig sind. So fand man schon früher beim Eieralbumin mindestens ein Molekulargewicht von 6400, Sörensen und seine Mitarbeiter[1]) neuerdings durch Messung des osmotischen Druckes nach der Kompensationsmethode für sorgfältig gereinigtes Eieralbumin sogar 34000 für die Partikeln, bei Anwesenheit von ca. 380 N-Atomen!

Da bei den physikalischen Methoden die *Anzahl* der in der Volumeinheit der Lösung vorhandenen Teilchen den osmotischen Druck, die Gefrierpunktserniedrigung und die Siedepunktserhöhung bedingt, so kann man bei gegebener Konzentration exakt nur dann einen Schluß auf die *Größe* der Teilchen ziehen, wenn diese bei allen Partikeln eine gleiche ist. Solange es sich dabei um chemisch wohl charakterisierte *Moleküle* im strengen modernen Sinne handelt, und diese im isoelektrischen Punkt (s. S. 237) in ein Minimum von Ionen dissoziiert sind, trifft dies auch zu, vorausgesetzt, daß ein einheitlicher Körper vorliegt. Sind aber eine Anzahl von Molekeln zu Gebilden höherer Ordnung aggregiert, so braucht dies nicht mehr zuzutreffen. Insbesondere setzt unsere neue Auffassung der Proteine als Assoziate das Postulat der Gleichheit der Teilchen nicht voraus, so daß man sich im gegenwärtigen Augenblicke bei der Erörterung dieser Frage eines höchst unsicheren Gefühles nicht erwehren kann, das hoffentlich bald einer einheitlichen Betrachtungsweise weichen wird.

Mehrfach war erwähnt, daß zahlreiche Proteine in *krystallisiertem* Zustande[2]) erhalten werden können. Manche Eiweißkörper krystallisieren überraschend leicht, so das *Edestin* (ein pflanzliches Globulin). Erwärmt man z. B. entfetteten Hanfsamen mit einer 10proz. Kochsalzlösung und filtriert, so scheidet sich beim Erkalten das Edestin in hübschen mikroskopischen Oktaedern aus. Auch die leichte Krystallisierbarkeit mancher Hämoglobinarten ist bekannt. Macht man

[1]) Sörensen, S. P., S. A. Christiansen, M. Höyrup, S. Goldschmidt u. S. Palitzsch: Cpt. rend. du lab. de Carlsberg Bd. 12, S. 262. 1917.

[2]) Literatur s. bei Schulz, Fr. N.: Die Krystallisation von Eiweißstoffen und ihre Bedeutung für die Eiweißchemie. Jena: G. Fischer 1901. — Osborne, Th. B. u. Fr. N. Schulz, in E. Abderhalden: Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden. Urban & Schwarzenberg 1910.

auf einem Objektträger einen Tropfen Rattenblut mit etwas destilliertem Wasser lackfarben und läßt ein wenig eindunsten, so scheiden sich die prächtigen Krystalle des Ratten-Oxyhämoglobins ab. Ja, Eiweißkrystalle findet man zuweilen sogar in der Natur vorgebildet. So sind bereits seit 1850 (Th. Hartig) im Klebermehl Krystalle bekannt, die „Aleuronkrystalle" genannt werden. Auch in zahlreichen Samen (Kürbissamen, Hanfsamen, Ricinussamen, Paranüssen) sind Eiweißkrystalle beobachtet worden; desgleichen auch, wenn auch nicht in so zahlreichen Fällen, in Organen des Tierreiches.

Eine klassische Methode, um *Albumine* zu krystallisieren, ist die von Franz Hofmeister (1889) beschriebene. Durch Halbsättigung einer Eiereiweißlösung mit Ammonsulfat entfernt man zunächst die mit den Albuminen ja meist vergesellschaftet vorkommenden Globuline und läßt das Filtrat freiwillig eindunsten Hat die Konzentration der Lösung die untere Füllungsgrenze für das Ovalbumin erreicht, so fällt dieses in Krystallform aus. Zur Entfernung von anhaftendem Ammonsulfat kann man die Albuminkrystalle durch Denaturierung mit Alkohol in eine unlösliche Form überführen und dann mit Wasser auswaschen. In ausführlichen Untersuchungen haben neuerdings Sörensen und seine Mitarbeiter[1]) dargetan, daß in krystallisierten, mit Hilfe von Ammonsulfat gewonnenem Eieralbumin auf je zwei Eiweißpartikel drei Moleküle Schwefelsäure kommen.

Eiweißkörper drehen die Ebene des polarisierten Lichtes nach links; die Werte für die spezifischen Drehungen verschiedener Proteine gehen aus folgender Zusammenstellung[2]) hervor.

Protein	$[\alpha]^D$	Protein	$[\alpha]^D$
Ovalbumin kryst.	— 30,7°	Edestin	— 41,3°
Serumalbumin kryst.	— 61,0°	Globulin aus Flachssamen . . .	— 43,5°
Fibrinogen	— 52,5°	Legumin aus Pferdebohnen . .	— 44,1°
Serumglobulin	— 47,8°	Zein aus Mais	— 28,0°
α-Krystallin der Linse	— 46,9°	Gliadin	— 92,3°
β-Krystallin der Linse	— 43,3°		

Alle Proteine geben die *Biuretprobe*, die auch schon von höher molekularen Peptiden geliefert wird, doch sei erwähnt, daß neben dem eigentlichen Biuret z. B. auch Histidin, Cholin, Piperidin u. a. eine Biuretreaktion geben. Die Bedingungen für das Zustandekommen der Biuretreaktion sind noch nicht überschbar. Die Farbenreaktionen, die, wie mehrfach erwähnt, charakteristisch für die einzelnen Bausteine sind, fallen je nach dem Vorkommen der betreffenden Bausteine stark, schwach oder negativ aus. Die Molischsche Probe, die man erhält, wenn man eine Eiweißlösung mit einer alkoholischen Lösung von α-Naphtol versetzt und mit konzentrierter Schwefelsäure unterschichtet, deutet auf Kohlenhydratgruppen hin. Eiweißkörper, welche keine Kohlehydratgruppen enthalten (z. B. Casein), geben auch keine Molischsche Probe. Da diese Kohlehydratreaktionen eine sehr empfindliche ist, können alle kohlehydrathaltigen Beimengungen zu Täuschungen Veranlassung geben.

Über die *Fällungsreaktionen* ist schon früher (s. S. 236 ff.) gesprochen worden. Die meisten Proteine sind in *Alkohol* unlöslich und aus wässeriger Lösung hiermit (meist unter allmählicher Denaturierung) ausfällbar, doch gibt es auch alkohollösliche Eiweißkörper (Prolamine), besonders im Pflanzenreiche.

[1]) Sörensen, S. P. L.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 103, S. 104. 1918. Sörensen, S. P. L. u. Margarete Höyrup: Ebenda Bd. 103, S. 211. 1918; Bd. 103, S. 267. 1918. — Sörensen, S. P. L.: Ebenda Bd. 106, S. 1. 1919. Daselbst auch ältere Literatur.

[2]) Zitiert auf S. 272, Fußnote 1.

D. Die Konstitution der Proteine.

I. Die totale Hydrolyse der Eiweißkörper.

Die totale Hydrolyse der Eiweißkörper führt zu jenen Bausteinen, über die in früheren Kapiteln ausführlich die Rede gewesen ist. Von größter Wichtigkeit wäre es, die *prozentigen Anteile* der einzelnen Aminosäuren in den verschiedenen Eiweißkörpern festzustellen, eine Aufgabe, die zu ihrer Auswertung einerseits einheitliche Individuen als Ausgangsmaterial voraussetzt, andererseits überhaupt nur annähernd gelöst werden kann, weil eine Bestimmung der Aminosäuren im Sinne einer quantitativen Analyse nicht möglich ist (s. S. 221), vielmehr mit einem Verluste von 30—40% gerechnet werden muß. Günstiger liegen die Verhältnisse bei den *Protaminen*, die zum größten Teil aus den genauer bestimmbaren Diaminsäuren Lysin, Arginin und Histidin bestehen. So kommt es, daß die Chemie der Protamine hinsichtlich ihrer Arbeitsweise fast eine Sonderstellung einnimmt, und dieser soll hier Rechnung getragen werden, indem wir die Konstitution der Protamine unter diesen Eiweißkörpern selbst (s. S. 275) besprechen.

Folgende Tabelle nach der neuesten Zusammenstellung von Abderhalden[1]), der Werte von E. Fischer, Abderhalden und Osborne zugrunde liegen, zeigt die Zusammensetzung einiger Proteine; sie zeigt auch, daß im allgemeinen die Werte nicht so voneinander abweichen, daß aus ihnen etwas Grundsätzliches für die Konstitution der Proteine entnommen werden könnte, doch ist auffallend, daß in den *Albuminen* das Glykokoll stets fehlt. Über die Möglichkeit einer Einteilung der Eiweißkörper nach ihrem Gehalt an Aminosäuren s. S. 268.

Aminosäuren	Eiweißstoffe des tierischen Organismus					
	Eieralbumin	Serumglobulin	Titrin	Caseinogen	Globin aus Oxyhämoglobin des Pferdes	Weiße Substanz des Zentralnervensystems
Glykokoll	0	3,5	3,0	0	0	0
Alanin	3,0	2,2	3,6	0,9	4,2	1,2
Serin	—	—	0,8	0,23	0,6	0,2
Cystin	0,3	1,2	1,0	0,06	0,3	—
Valin	1,0	2,0	1,0	1,0	—	2,5
Norleucin	—	—	—	—	—	1,1
Leucinfraktion[2])	7,0	15,0	15,0	10,5	29,0	4,0
Isoleucin	—	—	—	—	—	2,5
Phenylalanin	4,5	3,8	2,5	3,2	4,2	0,15
Tyrosin	1,0	2,5	3,5	4,5	1,0	1,0
Histidin	—	—	vorhanden	2,6	11,0	1,4
Lysin	2,0	—	4,0	5,8	4,3	4,5
Arginin	2,0	—	3,0	4,8	5,4	8,0
Asparaginsäure	1,5	2,5	2,0	1,2	4,4	0,15
Glutaminsäure	9,0	8,5	10,4	11,0	1,7	2,0
Prolin	2,5	2,8	3,6	3,1	2,3	0,3
Oxyprolin	—	—	—	0,25	1,0	—
Tryptophan	vorhanden	vorhanden	vorhanden	1,5	vorhanden	vorhanden
Ammoniak	—	—	—	—	—	—

[1]) Abderhalden, E.: Lehrb. d. physiol. Chemie. 5. Aufl., S. 403.

[2]) „Leucinfraktion" bedeutet, daß die Trennung in die Leucinisomeren nicht durchgeführt wurde; — bedeutet, daß die betreffende Aminosäure nicht bestimmt worden ist.

Aminosäuren	Eiweißstoffe des Pflanzenorganismus				
	Legumin aus Erbse	Edestin aus Hanfsamen	Leukosin aus Weizensamen	Gliadin aus Weizenmehl	Glutein aus Weizenmehl
Glykokoll	0,4	3,8	0,9	0	0,9
Alanin	2,0	3,6	4,5	2,5	4,6
Serin	0,5	0,3	—	0,1	0,7
Cystin	—	0,25	—	0,45	0,02
Valin	—	vorhanden	0,2	0,3	0,25
Norleucin	—	—	—	—	—
Leucinfraktion	8,0	21,0	11,5	6,0	6,0
Isoleucin	—	—	—	—	—
Phenylalanin	3,75	2,5	3,8	2,6	2,0
Tyrosin	1,5	2,1	3,3	2,4	4,25
Histidin	1,7	2,2	2,8	1,7	1,8
Lysin	5,0	1,65	2,75	0	1,9
Arginin	11,7	14,0	6,0	3,4	4,7
Asparaginsäure	5,3	4,5	3,4	1,2	0,9
Glutaminsäure	17,0	14,0	6,7	37,0	23,5
Prolin	3,2	1,7	3,2	2,4	4,2
Oxyprolin	—	2,0	—	—	—
Tryptophan	vorhanden	vorhanden	vorhanden	ca. 1,0	vorhanden
Ammoniak	2,0	2,3	1,4	5,1	4,0

II. Über die älteren Abbauversuche der Eiweißkörper durch Verdauung.

(Albumosen und Peptone.)

Bei der Erforschung der meisten hochmolekularen biochemischen Stoffe geht die historische Entwicklung dahin, daß zuerst durch einen *totalen Abbau* die niederen Bausteine festgestellt und erst später durch eine *partielle Hydrolyse* höhermolekulare Spaltprodukte erfaßt werden, deren Konstitution dann für die Aufklärung des Gesamtmoleküls ausgenutzt wird. Wenn wir bei den Eiweißkörpern eine umgekehrte Reihenfolge beobachten, wenn wir sehen, daß man sich schon vor langen Jahren bemüht hat, durch die *Verdauung* von Proteinen, die chemisch weiter nichts ist als ein partieller Abbau, hochmolekulare Bruchstücke (Albumosen, Peptone), zu erhalten, während die Bausteine noch gar nicht genügend bekannt waren, so kommt das daher, daß erst verhältnismäßig spät, nämlich seit dem Auffinden der Estermethode durch E. Fischer diese Bausteine systematisch untersucht werden konnten. Dazu kommt, daß Verdauungsversuche an Eiweiß nicht nur für die Konstitution der Proteine von Bedeutung waren, sondern auch wegen des physiologischen Vorgangs als solchen das Interesse der Physiologen erweckten. Vor allem war es Kuehne in den achtziger Jahren des vorigen Jahrhunderts, dessen Methoden zur Untersuchung der bei der Verdauung entstehenden partiellen Spaltprodukte mehrere Jahrzehnte hindurch die Chemie der Eiweißkörper beherrschten.

Verdaut man Eiweiß mit Pepsinsalzsäure, so erhält man in der Verdauungsflüssigkeit Spaltstücke, die sich beim Sättigen mit Ammonsulfat anscheinend ganz verschieden verhalten; die einen werden nämlich ausgesalzen, geben auch eine Fällung mit Ferrozyanwasserstoffsäure und Salpetersäure — man nannte sie *Albumosen* —, die anderen geben diese Fällungsreaktionen nicht und wurden *Peptone* genannt. Die letzteren lieferten zwar noch die Biuretreaktion (waren „biuret"), gaben sich also schon dadurch als nahe Abkömmlinge der Proteine zu erkennen (Aminosäuren geben keine Biuretreaktion, sie sind „abiuret" mit

Ausnahme des Histidins), aber aus diesem Verhalten schien hervorzugehen, daß die Albumosen *höher*molekulare, den Eiweißkörpern näherstehende Produkte waren, während die Peptone *niedere* Abbaustufen darstellten, eine Anschauung, die auch in der Bezeichnung „Albumosen" niedergelegt ist.

Auch durch die Wirkung von Säuren auf Eiweiß, also auch ohne Fermente, konnte man Körper vom Charakter der Peptone darstellen (Säurepeptone. Pick und Spiro 1900).

Viel Mühe und Material wurde aufgewandt, um das Wesen der Albumosen und Peptone tiefer zu ergründen, und als man bald erkannte, daß diese Stoffe keine einheitlichen Körper waren, suchte man sie durch weitgehende Differenzierung der an sich willkürlichen Füllungsmethoden immer weiter zu fraktionieren. Eine große Anzahl von neuen Namen entstand, und doch mußte das Bemühen jener Forscher im Grunde vergeblich sein, denn wir wissen heute, daß Albumosen und Peptone unentwirrbare Gemische von zahlreichen — vielleicht tausenden — Eiweißbruchstücken sind, und daß selbst die allerletzte Fraktion jener Forscher noch ein unentwirrbares Knäuel von solchen Bruchstücken darstellt, Körpern, die sich so wenig unterscheiden, daß ihre Trennung mit den uns augenblicklich zur Verfügung stehenden Mitteln aussichtslos erscheint.

Dennoch haben jene Forschungen einen wertvollen positiven Erfolg gehabt. Es zeigte sich nämlich, daß man Fraktionen herstellen kann, die frei von Tyrosin oder Cystin sind (Peptone), während andere Fraktionen diese Aminosäuren enthalten. Die Vorstellung aber, daß die „Albumosen" den Eiweißkörpern näher stünden als die „Peptone", mußte fallen gelassen werden in dem Augenblick, als E. Fischer und E. Abderhalden[1]) zeigen konnten, daß bei synthetisch aus einzelnen Aminosäuren aufgebauten Verbindungen (Peptiden) die Aussalzbarkeit mit Neutralsalzen keine Funktion der Molekulargröße ist, sondern wesentlich bedingt wird durch die *Art* der am Aufbau beteiligten Aminosäuren, denn hochmolekulare Produkte brauchen mit Ammonsulfat gar nicht aussalzbar zu sein, während die Gegenwart von Tyrosin oder Cystin genügt, um solche Komplexe aussalzbar zu machen, welche nur 3—4 Aminosäuren enthalten. Es gibt Peptone, die ein größeres Molekulargewicht haben können als gewisse Albumosen, und damit entbehrt eigentlich die Bezeichnung „Albumosen" für eine besondere Gruppe der Berechtigung, und es wäre besser, diesen Namen ganz fallen zu lassen und von „aussalzbaren" und „nicht aussalzbaren" Peptonen zu sprechen.

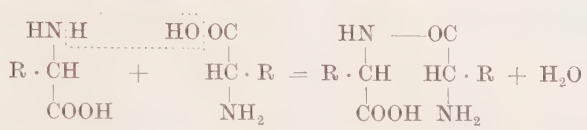
Auch die Bezeichnung „biurete" und „abiurete" Abbauprodukte wird besser fallen gelassen; das Nichtvorhandensein der Biuretprobe in Eiweißabbauprodukten schließt nicht aus, daß dennoch Aminosäureverbindungen (Peptide) vorhanden sind, da zahlreiche Peptide bekannt sind, welche keine Biuretreaktion geben. Somit entbehrt die obige Bezeichnung einer chemisch begründeten Unterlage, zumal die Bedingungen für das Zustandekommen der Biuretreaktion noch gar nicht mit genügender Sicherheit übersehen werden können.

III. Über die Bindungen der Aminosäuren und die Synthese von Peptiden.

Die Erkenntnis, daß die Eiweißkörper aus Aminosäuren aufgebaut sind, läßt die Frage nach der Art ihrer Verknüpfung auftauchen. Schon durch eine Überlegung kann man zu gewissen Schlüssen kommen. Erfolgte die Bindung im

[1]) Fischer, Emil u. E. Abderhalden: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 40, S. 3544. 1907.

wesentlichen *ohne* Beteiligung der Carboxylgruppen, so müßten bei der Kumulation dieser Säuregruppen die Eiweißkörper sehr starke Säuren sein; wären die Aminosäuren aber einseitig säureanhydridartig miteinander verknüpft, so würde ein stark basischer Charakter der Proteine die Folge sein. Die meisten Proteine haben aber keine ausgesprochene Reaktion, und zudem ist nur ein kleiner Teil der in den Aminosäuren vorhandenen Aminogruppen mit salpetriger Säure nachweisbar. Es lag also nahe, daß in den Eiweißkörpern die Bindung der Aminosäuren unter gleichzeitiger und gegenseitiger Ausschaltung von Carboxyl- und Aminogruppen erfolgte. Eine solche Bindung ist die säureamidartige:



Solche säureamidartige Bindungen kommen im Organismus ja häufiger vor, und es sei hier nur an die Möglichkeit des Organismus erinnert, zugeführte Benzoesäure als *Hippursäure*, d. h. säureamidartig an Glykokoll gebunden, auszuscheiden. Als erster hat F. Hofmeister im Jahre 1902 die Wahrscheinlichkeit einer säureamidartigen Bindung ausgesprochen, doch um dieselbe Zeit hatte bereits Emil Fischer einen ganz neuen Weg beschritten, der für die Entwicklung der Eiweißchemie von der größten Bedeutung werden sollte. Emil Fischer stellte säureamidartige Verbindungen von Aminosäuren dar und nannte sie „Peptide", in Anlehnung an die alte Bezeichnung Pepton, das sich im wesentlichen als ein Gemisch von solchen Peptiden herausstellte und andererseits unter Berücksichtigung der in der Kohlenhydratchemie üblichen Bezeichnung „Saccharid", und ähnlich wie man Di-, Tri- und Polysaccharide kennt, schuf Emil Fischer synthetische Di, Tri- und Polypeptide.

Diese Art und Weise der experimentellen Forschung war ungewöhnlich, denn die Synthese folgt sonst meist, *nachdem* die Konstitution weitgehend aufgeklärt ist. Hier aber war über die Konstitution der Proteine bisher experimentell so gut wie nichts bekannt, und die Versuche, aus den Peptonen wohlcharakterisierte einheitliche Spaltstücke zu gewinnen, erfolglos geblieben. Aber eben deswegen beschritt Emil Fischer diesen neuen Weg der Synthese. Er wollte zunächst durch Koppelung von Aminosäuren Komplexe synthetisieren, wie sie vermutlich auch in Peptonen vorkamen, und es war vielleicht möglich, durch das Studium der Eigenschaften solcher künstlichen Peptide Mittel und Wege zu finden, um auch aus Peptonen solche Körper zu isolieren und durch Vergleich mit synthetisch dargestellten zu identifizieren (Versuche an „Modellen").

Dieser Weg bedeutete aber auch viel Mühe und Arbeit, die auf den ersten Blick der Kenntnis der Eiweißkörper nicht zugute kommen konnte, denn zahlreich mußten bei der zunächst wahllosen Synthese solche synthetisierten Produkte sein, die in der Natur nicht vorkommen, also aphysiologisch sind. Hier führten E. Fischer und E. Abderhalden gleichsam ein biologisches Reagens ein, um synthetische Peptide als aphysiologisch zu erkennen. Wir wissen, daß *Fermente*, deren sich der Organismus ja auch beim Abbau der Eiweißkörper bedient, in feinster Weise auf die Struktur eines zu spaltenden Stoffes eingestellt sind, indem kleine chemische oder sogar nur stereochemische Unterschiede zweier Produkte einen großen absoluten Unterschied in der Wirkung der Fermente bedingen können. So wurde von den künstlich dargestellten Peptiden zwar ein großer Teil durch *Trypsin* in die Aminosäuren gespalten, aber nicht alle.

Verbindungen *unnatürlicher* Aminosäuren wurden nicht gespalten und von racemischen Gemischen nur die *physiologisch* vorkommende Komponente angegriffen. Dieses Verhalten Fermenten gegenüber wurde also benutzt, um zu entscheiden, ob der eingeschlagene Weg zu physiologisch möglichen Produkten führte oder nicht.

Allgemein führen zur Synthese von Peptiden folgende Wege zum Ziel:

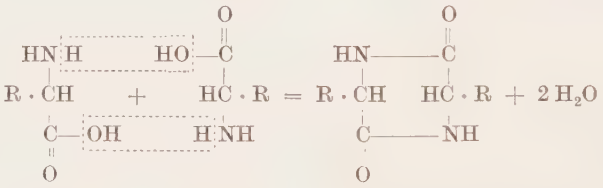
a) Die Synthese über die *Anhydride* von Aminosäure (Diketopiperazine).

b) Die Kupplung einer neuen Aminosäure mit Hilfe der *Aminogruppe* der alten.

c) Die Kupplung einer neuen Aminosäure mit Hilfe der *Carboxylgruppe* der alten.

a) Synthese von Peptiden über die Anhydride von Aminosäuren.

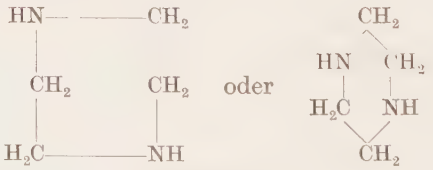
Diese Methode ist die älteste. Schematisch entsteht ein Anhydrid aus zwei Molekülen einer Aminosäure unter Wasseraustritt und gleichzeitiger zweifacher Säureamidbindung nach der Formel:



Aminosäure. Aminosäure. Anhydrid der Aminosäure.

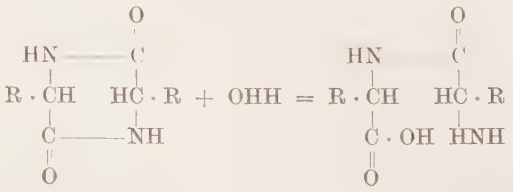
Schon im Jahre 1849 beobachtete Borp das von ihm Leucinimid genannte Anhydrid des Leucins, das durch Erhitzen dieser Aminosäure im Kohlensäure- oder Salzsäurestrom entsteht. Die Anhydride anderer Aminosäuren lassen sich aus den Estern unter Abspaltung von Alkohol darstellen.

Solche Anhydride sind ringförmige (heterocyclische) Körper und als Diketoderivate des Piperazins aufzufassen, sie werden daher auch *Diketopiperazine* genannt.



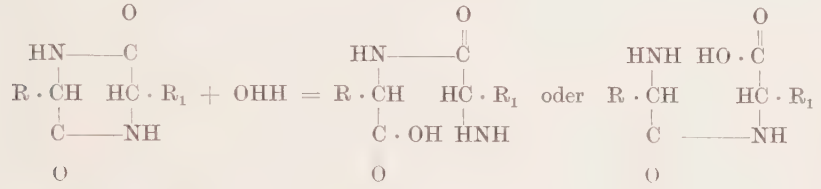
Piperazin.

Wird ein solches Anhydrid vorsichtig mit Laugen oder Säuren behandelt, so läßt sich erreichen, daß nur *eine* Bindung zwischen einer CO- und NH-Gruppe aufgespalten wird unter Entstehung des *Dipeptids*, während bei energischer Hydrolyse dieses weiter in die beiden Aminosäuren zerfällt.



Anhydrid der Aminosäure. Dipeptid der Aminosäure.

In diesem besprochenen Falle besteht das Anhydrid aus zwei *gleichen* Aminosäureresten. Infolgedessen ist die Formel symmetrisch, was man erkennt, wenn man sich eine Linie diagonal von einer NH- zur anderen NH-Gruppe hindurchgezogen denkt. Deswegen ist es auch gleichgültig, ob wir uns die obere oder untere Säureamidbindung durch die partielle Hydrolyse gelöst denken. In beiden Fällen kommt man zu demselben Dipeptid. Dies trifft aber nicht mehr zu, wenn, was ebenfalls möglich ist, das Anhydrid aus zwei *verschiedenen* Aminosäuren zusammengesetzt ist, denn dann ist die Formel für das Anhydrid nicht mehr symmetrisch, und man erhält bei der partiellen Hydrolyse ein Gemisch von zwei Isomeren, wenn bei dem einen Molekül die obere und bei dem anderen die untere Bindung gelöst wird. Im folgenden soll die Verschiedenartigkeit der Aminosäuren durch die Radikale R und R_1 angedeutet werden.



Gemischtes Anhydrid.

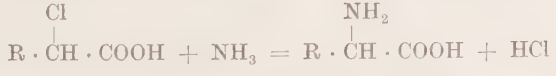
Zwei isomere Dipeptide.

Diese Überlegungen spielen eine große Rolle bei der Beurteilung natürlicher, nach partieller Hydrolyse von Proteinen gewonnener Dipeptide. Diese können nämlich, wie wir sehen werden, in ihrer Anhydridform isoliert und nachher durch eine partielle Hydrolyse aus ihren Anhydriden regeneriert werden. Besteht das Dipeptid aus zwei *verschiedenen* Aminosäuren, so gibt uns wegen der Möglichkeit der beiden Isomeren ein aus dem Anhydrid wieder dargestelltes Dipeptid *keinen* Aufschluß über das wirklich im Eiweiß ursprünglich vorhandene Dipeptid.

Aus demselben Grunde ist diese Art der *Synthese* von Dipeptiden leicht unübersichtlich, zudem lassen sich mit ihr nur *Di*peptide darstellen. Dagegen sind die folgenden Arten der Synthesen die allgemeineren und ergiebigeren.

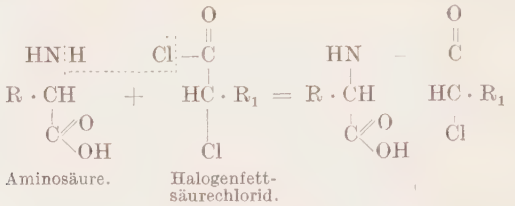
b) Synthese von Peptiden durch Kuppelung einer neuen Aminosäure mit Hilfe der Aminogruppe der alten oder eines vorliegenden Peptids.

Im folgenden soll R den Rest einer Aminosäure und R_1 den Rest einer neuhinzukommenden Aminosäure bedeuten. Bei dieser Synthese geht man bei der hinzutretenden Aminosäure nicht von dem *präformierten* Körper aus, sondern synthetisiert sich die hinzutretende Aminosäure gleichsam erst *nach der Kuppelung* durch Amidieren der entsprechenden Halogenfettsäure nach der für Aminosäuren allgemeingültigen Methode

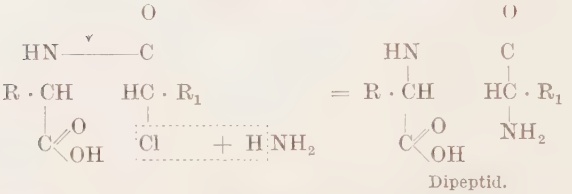


Die Halogenfettsäuren werden in Form ihrer sehr reaktionsfähigen *Säurechloride* auf die vorliegende Aminosäure oder das vorliegende Peptid einwirken gelassen, wobei das Säurechlorid an der Aminogruppe des Körpers angreift.

Demnach vollzieht sich die Synthese in folgenden Phasen



Aminosäure. Halogenfettsäurechlorid.

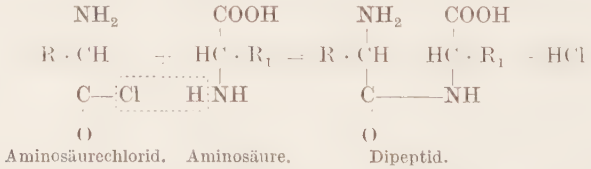


Dipeptid.

Diese Synthese ist auch anwendbar auf vorliegende Peptide, so daß nach dieser Methode auch Polypeptide darstellbar sind.

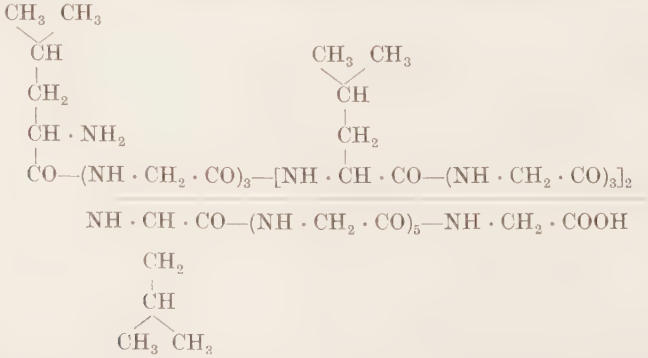
c) Synthese von Peptiden durch Kuppelung einer neuen Aminosäure mit Hilfe der Carboxylgruppe der alten oder eines vorliegenden Peptids.

Diese Methode ist gleichsam die Umkehrung der vorigen. Hier wird die Aminosäure oder das vorliegende Peptid zunächst in das Säurechlorid umgewandelt, welches dann auf die Aminogruppe der neu hinzutretenden Aminosäure oder sogar eines neu hinzutretenden Peptids einwirkt nach dem Schema



Aminosäurechlorid. Aminosäure. Dipeptid.

Mit den beschriebenen Methoden sind inzwischen von E. Fischer und E. Abderhalden weit über 100 Polypeptide dargestellt worden. Sie im einzelnen hier anzuführen, würde den Rahmen dieses Handbuches überschreiten, es sei hier nur erwähnt, daß der komplizierteste dieser Körper 19 Aminosäuren enthält und von Abderhalden und Fodor[1]) synthetisiert worden ist. Es ist dies das l-Leucyl-triglycyl-l-leucyl-triglycyl-l-leucyl-triglycyl-l-leuzyl-pentaglycyl-glycin. Die Konstitution dieses hochmolekularen Körpers ist



[1]) Abderhalden, E. u. A. Fodor: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 49, S. 561. 1916.

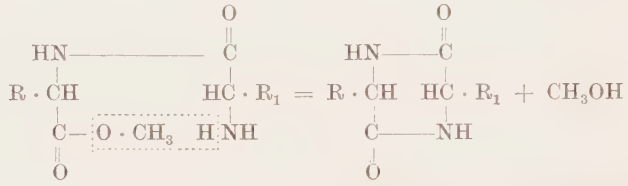
Solche Polypeptide ähneln in ihrem Verhalten den *Peptonen*. Wir finden die Biuretreaktion, jene für Eiweiß verhältnismäßig so charakteristische Probe, schon bei manchen Tripeptiden. Im übrigen geben sie natürlich die Farbenreaktionen ihrer Bausteine, d. h. tryosinhaltige geben eine Reaktion mit MILLONS Reagens und die Xanthoproteinreaktion, während die Anwesenheit von Tryptophan sich durch die Reaktion von HOPKINS und die Anwesenheit von Cystin durch die Schwefelbleiprobe kundtut. Die Reaktion mit Brom- oder Chlorwasser fällt auch bei Anwesenheit von Tryptophan negativ aus, wird aber positiv, wenn durch Verdauung mit Trypsin diese Aminosäure in Freiheit gesetzt wird. Alle Polypeptide geben mit Ninhydrin eine Blaufärbung. Einige Peptide lassen sich leicht mit Ammonsulfat aussalzen, vor allem, wenn sie Tyrosin oder Cystin als Bausteine einhalten (s. S. 248). Endlich liefern hochmolekulare Polypeptide *schäumende* Lösungen. Während die niederen Peptide krystallisieren, sind die hochmolekularen amorphe, in trockenem Zustande pulverige Körper. Durch Eiweißfällungsmittel, wie Phosphorwolframsäure, Ferrocyanwasserstoffsäure usw., werden sie ausgefällt. Mit einem Wort gesagt, die Peptide verhalten sich ebenso wie die Peptone bzw. deren Bausteine, so daß man zu der Vermutung berechtigt ist, daß die Peptone im wesentlichen unübersehbare Gemische von Polypeptidketten sind, eine Annahme, die sich durch die Isolierung von *natürlichen* Peptiden aus peptonartiger Gemischen denn auch bestätigt hat. Daß aber die Peptone nicht eigentlich entwirrt werden können, hat seinen Grund darin, daß die Eigenschaften der Peptide, besonders der höhermolekularen, wenig voneinander abweichen, und die Mißerfolge der älteren Forscher brauchen uns nicht wunderzunehmen, sind doch sogar die meisten Aminosäuren in ihren Eigenschaften so wenig voneinander verschieden, daß erst die Estermethode eine Möglichkeit zu ihrer systematischen Erfassung geschaffen hat.

IV. Über neuere Versuche der partiellen Hydrolyse von Proteinen.
(Isolierung von natürlichen Peptiden.)

In einer ganzen Reihe von Fällen ist es gelungen, aus bestimmten, als Peptone zu bezeichnenden Produkten der partiellen Hydrolyse Stoffe abzutrennen, die sich als einheitliche Peptide erwiesen haben. *Erst durch diese Feststellung war einwandfrei bewiesen worden, daß in Peptonen Peptide vorkommen, die aus säureamidartig gebundenen Aminosäuren zusammengesetzt sind.* Vielleicht bestehen die Peptone *ausschließlich* aus solchen Polypeptiden; es ist aber auch möglich, daß noch andere Bindungsarten als die säureamidartige vorkommen, obgleich solche bis jetzt noch nicht eindeutig nachgewiesen sind. Erinnert man sich, daß nicht alle Aminosäuren einfache α-Monoaminosäuren sind, daß vielmehr auch Oxygruppen, weitere Amino- oder Carboxylgruppen vorkommen, so ist sehr wohl möglich, daß diese eine Abwechslung in die eintönige Bindungsart der Aminosäuren hineinbringen können (Esterbindung, Säureanhydridbindung).

Die Isolierung und Identifizierung von natürlichen Peptiden verdanken wir E. FISCHER und E. ABDERHALDEN. Solche natürlichen Peptide sind meist Dipeptide, und als erster Vertreter wurde aus Seidenfibroin, das mit 70proz. Schwefelsäure 3 Tage bei Zimmertemperatur hydrolysiert worden war, ein aus Glykokoll und Alanin bestehendes Dipeptid dargestellt (E. FISCHER und E. ABDERHALDEN 1906). Die Isolierung von Dipeptiden geschah anfänglich nach einer Methode, in deren Wesen es lag, zweideutige Resultate zu liefern. Es wurde nämlich das aus Peptiden und freien Aminosäuren bestehende Hydrolysen-

gemisch verestert, und aus dem Estergemisch schied sich das Anhydrid (Diketopiperazin s. S. 250), bestehend aus Glykokoll und Alanin, aus. Die Entstehung dieses Anhydrids kann nun einmal auf ein präformiertes Dipeptid, dann aber auch nur auf Aminosäuren zurückgeführt werden, da ihre Ester ja ebenfalls zur Entstehung von Anhydriden neigen (s. S. 250). Die Möglichkeit der Bildung des Anhydrids aus den beiden Aminosäuren wurde nun dadurch ausgeschaltet, daß nach der Veresterung die Aminosäureester mit Äther entfernt wurden, so daß das zur Abscheidung gelangende Anhydrid nunmehr lediglich auf das Konto des präformierten Peptids zu setzen ist. Die Bildung des Diketopiperazins aus dem Peptidester vollzieht sich nach der Formel



Peptidester. Diketopiperazin. Methylalkohol.

Aber auch das erfaßte Anhydrid ist zweideutig, da es aus zwei *verschiedenen* (s. S. 251) Aminosäuren besteht und ebenso gut aus Glyzyl-d-alanin[1]) als auch aus d-Alanyl-glycin hätte entstanden sein können, da beide Dipeptide zur Bildung eines und desselben Anhydrids befähigt sind, und umgekehrt aus dem Anhydrid durch partielle Hydrolyse wieder die beiden isomeren Dipeptide hervorgehen können. Diese Zweideutigkeit haftet allen im Anhydridzustande isolierten Dipeptiden an. Es ist aber gelungen, solche Peptide auch *direkt* aus der Hydrolysenflüssigkeit zu isolieren, so daß auch eindeutige Resultate vorliegen. Zur Isolierung von Peptiden direkt aus den Abbaugemischen benutzt man Fällungsmittel und vor allem die Extraktion mit verschiedenartigen organischen Lösungsmitteln.

Eine ganze Reihe von Anhydriden wurde von E. Fischer und E. Abderhalden dargestellt, so aus Seide das Glycyl-l-tyrosinanhydrid; aus Elastin Glycyl-l-leucinanhydrid, Glycyl-d-alaninanhydrid und Glycyl-d-valinanhydrid; aus Gelatine Glycyl-l-prolinanhydrid; und aus Casein das Isoleucyl-valinanhydrid. Von natürlichen, *direkt gewonnenen* Peptiden seien erwähnt aus dem Darminhalt das Glycyl-l-phenylalanin; aus Elastin das d-Alanyl-l-leucin, l-leucyl-d-alanin, l-leucyl glycin und Glycyl-l-leucin. Seidenfibroin lieferte d-Alanyl-glycin, Glycyl-l-tyrosin und Glycyl-d-Alanin. Aus Gliadin wurden l-Leucyl-d-glutaminsäure und l-Prolyl-l-phenylalanin isoliert.

Derartige Dipeptide zerfallen natürlich bei der Hydrolyse in ihre Aminosäuren. Aber dieser Befund gibt, was auch aus dem oben Gesagten hervorgeht, noch keinen Aufschluß über die Art ihrer Verkettung; denn sowohl das Glycyl-alanin als auch das Alanyl-glycin geben dieselben beiden Spaltstücke. Hier kommt ein direkter Vergleich der Konstanten des *natürlichen* Peptids mit denen

[1]) Zur Nomenklatur solcher Verbindungen sei erwähnt, daß man in Analogie mit der Gepflogenheit bei der Benennung von Carbonsäureverbindungen diejenige Aminosäure, welche mittels der Carboxylgruppe unter Austritt der OH-Gruppe gekoppelt ist, in der Endung „yl" auslauten läßt, während die Aminosäure mit intakter Carboxylgruppe mit dem gewöhnlichen Namen bekannt wird, z. B.:

des *synthetischen* in Frage, deren Konstitution infolge der Synthese bekannt ist. Wir haben aber noch eine andere elegante Methode, um die Art der Verknüpfung zu ermitteln. Schon auf S. 220 war erwähnt, daß Aminogruppen von Aminosäuren leicht mit *Naphthalinsulfochlorid* reagieren unter Kupplung des Naphthalinsulfosäurerestes an die Aminogruppe unter Bildung der entsprechenden Sulfone. Dasselbe gilt auch für die Peptide. Ein solches Peptid hat (wenn es aus Monoaminosäuren besteht) nur *eine* Aminogruppe frei. Kuppelt man diese mit Naphthalinsulfosäure, so ist diese Aminogruppe und damit die ganze zugehörige Aminosäure gleichsam gekennzeichnet. Durch eine vorsichtige Hydrolyse läßt sich nun erreichen, daß zwar die Peptidbindung aufgespalten wird, daß aber der Naphthalinsulfosäurerest an seiner Aminosäure verbleibt. So zerfällt das Peptid in eine gewöhnliche Aminosäure und in eine solche, deren Aminogruppe mit dem Naphthalinsulfosäurerest behaftet ist, und diese letztere Aminosäure mußte mithin im Peptid eine *freie* Aminogruppe gehabt haben, also mit der Carboxylgruppe gekoppelt gewesen sein (E. Fischer und Bergell 1902).

Es ist E. Fischer und E. Abderhalden auch geglückt, natürliche *Poly*peptide darzustellen, z. B. aus Seide ein Tetrapeptid, bestehend aus zwei Molekülen Glycin und je einem Molekül Tyrosin und Alanin. Bei solchen Polypeptiden können die Schwierigkeiten ihrer Identifizierung ungeheuer anwachsen. Hier kommt man nämlich in eine Größenordnung hinein, wo ein Vergleich mit synthetisch dargestellten Produkten kaum noch in Frage kommt, weil die Möglichkeiten für die Synthesen bei Vorliegen von mehreren Aminosäuren so überaus groß sind. Unter der Annahme, daß vier *verschiedene* Aminosäuren am Aufbau eines Tetrapeptids beteiligt sind, ergeben sich infolge verschiedener Reihenfolge der Kettenglieder schon 24 mögliche isomere Verbindungen, und wie viele von diesen müßten u. U. dargestellt werden, bis man zufällig dasjenige trifft, welches mit dem natürlichen zu identifizierenden Peptid identisch ist! Bei Anwesenheit von 5 verschiedenen Aminosäuren wachsen die Möglichkeiten auf 120 und bei 8 auf über 4000 an; 20 Aminosäuren ergeben eine 19stellige Zahl!

Bei dem oben erwähnten Tetrapeptid, welche drei verschiedene Aminosäuren enthält, würden sich für die Synthese zwecks Vergleich 12 verschiedene Möglichkeiten ergeben haben, und diese 12 Isomeren müßten alle dargestellt werden, schon um zu ermitteln, ob nicht einige darunter vorkommen, die so ähnliche Eigenschaften haben, daß ein Vergleich nicht mehr zur Identifizierung herangezogen werden kann. Zutreffendenfalls wäre die ganze Arbeit umsonst gewesen.

Es gelang nun, dieses Tetrapeptid in zwei Dipeptide zu spalten, die aber anfänglich als Anhydride isoliert wurden und also nach dem oben Gesagten zweideutige Resultate lieferten. Immerhin bedeutete dies einen Fortschritt. Trotz diesen Schwierigkeiten ist es Abderhalden gelungen, das Tetrapeptid mit großer Wahrscheinlichkeit als Glycyl-d-Alanyl-glycyl-l-tyrosin zu erkennen. Abderhalten und Fodor (1921) konnten nämlich aus Seide ein *Tripeptid* darstellen und als d-Alanyl-glycyl-l-tyrosin charakterisieren. Ferner glückte es, daß zu untersuchende Tetrapeptid unter Abspaltung von Glykokoll in ein Tripeptid überzuführen, *das sich mit dem erwähnten als identisch erwies*, und endlich konnte Abderhalden neuerdings[1]) das Tetrapeptid in zwei Dipeptide spalten, die als solche (also unter Umgehung der Anhydridform) isoliert und als d-Alanylglycin und Glycyl-l-tyrocin erkannt wurden.

Berücksichtigt man, daß die Aufklärung des besprochenen Tetrapeptids durch die geschickte Ausnützung günstiger Umstände ganz wesentlich erleichtert worden ist, so erkennt man die ungeheuren Schwierigkeiten, die sich der experi-

[1]) Abderhalden, E.: Lehrbuch der physiologischen Chemie. 5. Aufl. S. 370. 1922.

mentellen Erforschung derartiger hochmolekularer Peptide und damit der Eiweißkörper überhaupt entgegenstellen, und so kommt es, daß zwar eine Anzahl von weiteren Stoffen isoliert worden ist, die sicherlich Polypeptide darstellen, daß aber häufig ihre Konstitution noch nicht mit der wünschenswerten Sicherheit aufgeklärt werden konnte[1]).

Bisher haben wir uns mit Abbauprodukten beschäftigt, deren Aminosäuren in *kettenförmiger* Anordnung aneinander gereiht sind. Beim stufenweisen Abbau von Proteinen sind aber auch *Diketopiperacine* und solche *Anhydride*, die aus mehr als zwei Aminosäuren zusammengesetzt sind, dargestellt worden, und endlich auch Kombinationen von Peptiden mit Diketopiperacinen. Hierbei ist stets die Frage zu beantworten, ob jede Möglichkeit einer *sekundären* Bildung ausgeschlossen ist. Zwar haben auch Befunde, die wesentlich durch sekundäre Veränderung bedingt sind, eine große Bedeutung, wenn man nur den Mechanismus der Veränderung genau übersehen kann; die Möglichkeit des Vorkommens von solchen Anhydriden würde aber ein neues Moment in die Eiweißchemie hineinbringen, weil dann mit dem Vorkommen von komplizierten *Ringsystemen* gerechnet werden muß (s. darüber im nächsten Kapitel).

Wie aus dem oben Mitgeteilten hervorgeht, sind bereits eine große Anzahl niederer und höherer Peptide, sowohl natürlicher als auch künstliche, dargestellt worden, und es wurde ebenfalls gezeigt, daß viele von ihnen die Eigenschaften der *Peptone* aufweisen. Es ergibt sich jetzt die Frage, ob derartige hochmolekulare Polypeptide vielleicht schon als ein verkleinertes „Modell" eines Eiweißkörpers gelten können. Diese Frage ist zu verneinen, weil alle bis jetzt hergestellten Polypeptide wohl mit *Trysin*, nicht aber mit *Pepsinsalzsäure* gespalten werden können, und damit haben wir eine Eigentümlichkeit, in der sich die eigentlichen Proteine von den bisher synthetisch erreichbaren Produkten unterscheiden.

In einer etwas anderen Weise hat Siegfried[2]) versucht, hochmolekulare Spaltprodukte nach stufenweisem Abbau aus den Proteinen zu isolieren. Er spaltete Eiweiß durch längere Digestion mit verdünnter Salzsäure im Brutschrank und erhielt durch Fällung mit Phosphorwolframsäure Produkte, die als Sulfate isoliert und *Kyrine* genannt wurden. Sie enthielten nur einige wenige Aminosäuren und bestanden hauptsächlich aus Lysin, Arginin, Histidin und Glutaminsäure. Obgleich hier zweifellos Körper einfacherer Zusammensetzung vorliegen, so ist doch noch nicht endgültig bewiesen, ob es wirklich einheitliche Verbindungen sind. Über ihre Struktur ist noch nichts Näheres bekannt. Siegfried hält es für wahrscheinlich, daß hier gleichsam die härteren „Kerne" der Proteinmoleküle vorliegen, von denen die weicheren und vorwiegend aus Monoaminosäuren bestehenden Polypeptidketten bei der Hydrolyse abgeschält worden sind, eine Vorstellung, die zu der Bezeichnung Veranlassung gegeben hat.

Neuerdings haben P. Brigl und E. Klenk[3]) Proteine durch Erhitzen in geschmolzenem Phthalsäureanhydrid gespalten. Vorversuche mit Peptiden hatten gezeigt, daß die Peptidbindung sich diesem Eingriff gegenüber verhältnismäßig resistent verhält, was überraschte, da Proteine dabei leicht in hochmolekulare Bruchstücke zerfallen. Die genannten Autoren nehmen daher als wahrscheinlich an, daß neben der Peptidbindung noch andere Bindungen vorkommen, von denen vor allem die Esterbindung bei Oxyaminosäuren in Frage kommt.

[1]) Siehe zahlreiche Arbeiten von E. Abderhalden und seiner Schüler in den letzten Jahrgängen der Zeitschrift für physiologische Chemie.

[2]) Siegfried, M.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 43, S. 44. 1904; Bd. 48, S. 54. 1906; Bd. 50, S. 163. 1906; Bd. 58, S. 214. 1908; Bd. 97, S. 333. 1916.

[3]) Brigl, P. u. E. Kleuk: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 131, S. 66. 1923.

Dieses neue Verfahren der Spaltung erscheint deswegen wertvoll, weil hierbei ein Zerfall in Polypeptide eintritt, welche sofort in *Phthalylverbindungen* verwandelt werden. Hier ist die Möglichkeit, die entstandenen Produkte zu trennen und chemische Individuen herauszuschälen, gegenüber anderen Methoden deswegen günstiger, weil die Körper infolge der Einführung der Phthalsäuregruppe in ihrer Löslichkeit vollkommen verändert werden, denn sie sind unlöslich in Wasser, aber löslich in organischen Lösungsmitteln, und zwar in ganz verschiedenem Maße.

V. Die Proteine als Assoziate von Grundkörpern.

Versucht man sich ein Bild von dem Eiweißmolekül nach dem bisher mitgeteilten zu machen, so müßte dieses etwa folgendermaßen aussehen: Ein außerordentlich großes, aber in seiner Größe genau definiertes Molekül, bestehend aus sehr langen unter Umständen verzweigten Peptidketten; etwas Abwechslung können hin und wieder andere Bindungsarten, so vor allem die Esterbindung bringen, und die Eintönigkeit der langen Peptidketten könnte durch eingebaute Ringsysteme von der Art der Diketopiperazine unterbrochen werden. Vielleicht sind die Polypeptide nur die „groben" Bausteine, aus denen dann das Proteinmolekül durch besondere Bindungen, die vor allem vom Pepsin gelöst werden können, zusammengesetzt ist. Das wesentliche Merkmal einer solchen Anschauung liegt darin, daß alle vorkommenden Bindungen durch die Betätigung von *Hauptvalenzen* der klassischen Chemie erklärt werden.

Die Eiweißchemie schien wegen der führer besprochenen schier unüberwindlichen Schwierigkeiten auf einem toten Punkte angekommen zu sein. Da kamen ihr die Erfahrungen zu Hilfe, die man inzwischen bei der Erforschung einer anderen Gruppe komplexer Naturstoffe, nämlich der *Polysaccharide*, gesammelt hatte.

Hier hatte zuerst H. Pringsheim[1]) im Jahre 1912 bei den durch bakteriellen Abbau der Stärke gewonnenen „Polyamylosen" (krystallisierten Dextrinen) festgestellt, daß diese noch ziemlich hochmolekularen Stoffe einfach dadurch, daß man deren Hydroxylgruppen mit Essigsäure veresterte, ohne Bildung reduzierender Zucker und *ohne Hydrolyse* in einfachere Gebilde zerfallen, denen gegenüber die Ausgangskörper sich als höhere Polymere erwiesen. Es war also eine *Depolymerisation* erfolgt, und zum ersten Male in der organischen Chemie der Beweis für die Betätigung von Affinitätskräften erbracht, die im Sinne der reinen Strukturchemie nicht definierbar waren, also nicht als „Hauptvalenzen" im Sinne Werners bezeichnet werden konnten, und deshalb im Anschluß an die bei komplexen Salzen (s. S. 218) gebrauchte Bezeichnungsweise „Nebenvalenzen" genannt wurden. Die Affinitätskräfte waren in den depolymerisierten Amylosen noch wirksam; denn manche gingen beim bloßen Anfeuchten mit Wasser ohne sonstige äußere Einwirkungen wieder in höhere Polymerisationsprodukte über. Im Jahre 1920 fand dann R. O. Herzog[2]), daß Stärke (und Cellulose) ein Röntgenspektrogramm liefert, was auf die regelmäßige Wiederkehr von Komplexen hindeutet.

Am sinnfälligsten erklären vielleicht neue Versuche von Pringsheim[3]) die veränderte Sachlage: Erhitzt man das *Lichenin*, das Hauptpolysaccharid des isländischen Mooses, mit Glycerin, so zerfällt es direkt in ein einfach gebautes Glucoseanhydrid, welches, in Wasser anfänglich echt löslich, in einigen Tagen

[1]) Pringsheim, H. u. Langhans: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 45, S. 2533. 1912. — Pringsheim, H. u. Eissler: Ebenda Bd. 46, S. 2959. 1913.

[2]) Herzog, R. O. u. Jancke: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 53, S. 2162. 1920.

[3]) Pringsheim, H., Knoll u. Kasten: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 58, S. 2135. 1925.

wieder die für Lichenin charakteristische Gelbildung zeigte, und in diesem „reassoziierten" Zustande röntgenspektroskopisch sich mit Lichenin identisch erwies. Hier ist es vielleicht gelungen, zu dem „Elementarkörper" des Lichenins selbst zu kommen, was deswegen bedeutsam ist, weil im allgemeinen die durch depolymerisierende Eingriffe entstehenden Grundkörper sehr instabil sind und sich leicht zu sekundären Umwandlungsprodukten umbilden. Auf Grund der Versuche von Pringsheim, Herzog und Karrer kamen die Kohlenhydratchemiker zu dem Schlusse, daß Polysaccharide Assoziate einfacher Grundkörper sind.

Die im Jahre 1920 veröffentlichte Stärketheorie von Karrer[1]) nimmt an, daß die Kräfte, welche die Grundkörper zusammenhalten, von derselben Art sind wie die *Gitterkräfte*, welche für die regelmäßige Anordnung der Atome in festen krystallisierten Körpern verantwortlich sind; mit anderen Worten, die Stärkepartikelchen verhalten sich wie ein fester krystallisierter Stoff, der an sich in Wasser unlöslich ist, also etwa wie ein Metall, und können wie ein Metall höchstens durch feinste Suspension zu einer *kolloiden* Lösung gezwungen werden. Was die Atome deren regelmäßige Anordnung die Gitterstruktur bedingen, beim Metall sind, das stellen bei der Stärke die Elementarkörper dar, die, durch ebensolche Gitterkräfte regelmäßig angeordnet, die von Herzog nachgewiesene submikroskopische krystalline Struktur verursachen.

Nach dieser Theorie kann man von einem Molekulargewicht bei der Stärke nicht mehr sprechen, ebensowenig wie ein Metallstück ein Molekulargewicht hat. Ähnliche Anschauungen wurden von Hess[2]) entwickelt.

Bevor die Übertragung solcher Vorstellungen auf die Proteinchemie besprochen wird, sollen einige Bemerkungen über „Assoziation" und „Polymerisation" gemacht werden (nach Bergmann s. unten).

Erscheinungen von der Art der Assoziation waren dem Chemiker seit langem geläufig, wenn auch nur als unangenehme Begleiterscheinungen. Häufig zeigten organische Körper bei der Molekulargewichtsbestimmung nach den Beckmannschen Methoden ein zu großes Molekulargewicht in einigen Lösungsmitteln. Untersuchte man dann aber denselben Körper beispielsweise in Alkohol, so lieferte die Molekulargewichtsbestimmung richtige Werte. Im allgemeinen wirken hydroxylhaltige Lösungsmittel „dissoziierend", d. h. sie können durch Nebenvalenzen assoziierte Moleküle wieder spalten, indem ihre Moleküle selbst mit denen des gelösten Stoffes in Beziehung treten. Analytisch betrachtet ist das Assoziat, wenn es aus mehreren *gleichartigen* Grundkörpern entstanden ist, ein Polymeres von diesen. Indessen versteht man unter Polymerie häufig etwas Verschiedenartiges. Polymer im allgemeinsten Sinne sind Körper, die bei gleicher prozentischer Zusammensetzung ein verschiedenes Molekulargewicht und verschiedene Eigenschaften zeigen. In der Formel des höheren Körpers scheinen die Zahlen aller Atome des niederen Körpers mit demselben Faktor multipliziert zu sein. Von dieser allgemeinen Definition werden auch solche Körper umfaßt, die gar nichts miteinander zu tun haben, und bei denen zufällig die prozentische Zusammensetzung die gleiche ist, wie bei der Essigsäure $C_2H_4O_2$ und dem Traubenzucker $C_6H_{12}O_6$. Man muß diesen Begriff einengen und nur solche Körper als polymer bezeichnen, die erstens die gleiche prozentische Zusammensetzung aufweisen und zweitens in einer *genetischen Beziehung* zueinander stehen. Aber auch diese Einschränkung ist noch nicht genügend, denn es fallen unter diesen Begriff sowohl Stoffe, von denen der eine durch eine tiefgehende *Strukturänderung* des anderen entstanden ist, als auch solche Körper, die ohne tiefergehende Strukturänderung durch eine lockere und reversible „Assoziation" der „Grundkörper" durch Nebenvalenzen oder Restaffinitäten entstanden zu denken sind. Man unterscheidet daher zweckmäßig die Polymerisation im engeren Sinne von der *Assoziation*.

Eine Polymerisation im engeren Sinne ist beispielsweise die Kondensation von Formaldehydmolekülen zu einer Hexose

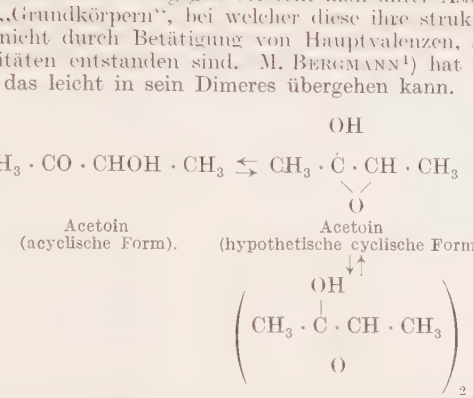
$$6\,CH_2O = C_6H_{12}O_6\,.$$

Hier haben die Ausgangskörper bei ihrer Vereinigung wesentliche Merkmale ihrer chemischen Konstitution aufgegeben und es ist ein neuer Stoff entstanden, der nicht mehr in die Aus-

[1]) Karrer, P.: Helvetica chim. acta Bd. 3, S. 620. 1920. — Karrer, P. u. Naegeli: Ebenda Bd. 4, S. 185. 1921.

[2]) Hess, K.: Zeitschr. f. Elektrochem. Bd. 26, S. 232. 1920.

gangskörper gespalten werden kann. Dagegen versteht man unter Assoziation eine lockere reversible Bindung aus „Grundkörpern", bei welcher diese ihre strukturelle Eigenart beibehalten haben, da sie nicht durch Betätigung von Hauptvalenzen, sondern von Nebenvalenzen oder Restaffinitäten entstanden sind. M. Bergmann[1]) hat diese Erscheinungen am Acetoin untersucht, das leicht in sein Dimeres übergehen kann.



Das Acetoin ist ein Ketonalkohol des Butans, das dann durch Assoziation in sein Dimeres übergehen kann, wenn es sich in seine Cycloform umgewandelt hat; die Ursache ist in dem enggespannten Dreiring zu suchen, und die assoziierenden Kräfte gehen wahrscheinlich vom Sauerstoff aus. Es handelt sich um eine Neigung gewisser Moleküle, sich durch Affinitätsreste einzelner Atome oder Atomgruppen in reversibler Form und ohne Verschiebung der Atome der Teilmoleküle untereinander zu größeren Verbänden zu vereinigen. Wesentlich für das Stattfinden einer Assoziation ist das Vorhandensein von Grundkörpern mit *assoziationsfähigen Nebenvalenzen*. Häufig treten diese erst, wie das Beispiel vom Acetoin zeigt, durch eine intramolekulare Umlagerung in die Erscheinung, so daß die Grundkörper als solche nicht assoziationsbegierig zu sein brauchen. So kommt es, daß der *gesamte* Vorgang, also der Übergang des acyclischen Acetoins in sein Dimeres wie eine Polymerisation im engeren Sinne aussieht, da ja zum Begriff der Polymerisation im engeren Sinne eine Änderung der chemischen Struktur gehört; in Wirklichkeit aber muß man sich den Vorgang zerlegt denken in eine chemische Umlagerung zu einer tautomeren Form und in eine reine Assoziation.

Wenn man daran denkt, daß eine Assoziation häufig bei Molekulargewichtsbestimmungen als störende Erscheinung beobachtet wird, so kann man leicht zu der falschen Vorstellung kommen, daß der Grundkörper das „normale" Molekulargewicht habe. Im Gegenteil: Der assoziierte Zustand ist für manche Stoffe unter gewissen Versuchsbedingungen der normale Zustand; denn wenn eine Molekülart infolge ihrer Struktur assoziationsfähige Nebenvalenzen aufweist, so werden sich dieselben unter geeigneten physikalischen Bedingungen automatisch betätigen (aus demselben Grunde ist die Zweizahl der Komponenten keineswegs Bedingung für den Assoziationsbegriff). Wird das Acetoin in der Hydroxylgruppe methyliert, so ist die Neigung zur Bildung von Doppelmolekülen so stark ausgebildet, daß bisher selbst in hydroxylhaltigen Lösungsmitteln eine Sprengung der Doppelmoleküle, eine Dissoziation, nicht zu beobachten war. Erst durch Überhitzung im Gaszustand läßt sich die Dissoziation erzwingen, aber sie ist reversibel. [Nach Bergmann[2]).]

Der Gedanke, daß in Proteinen Verbindungen vorliegen, die unter Betätigung von Nebenvalenzen oder Restaffinitäten zustandegekommen sind, ist wohl zuerst 1920 von Herzog[3]), Hess[4]) und Stiasny[5]) geäußert worden. Die ersten *experimentellen* Befunde, welche den Anstoß zur Aufgabe der alten Anschauungen gaben, stammen von Herzog[6]) und Troensegaard[7]). Herzog fand, daß das

[1]) Bergmann, M. u. A. Mickeley: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 54, S. 2150. 1921. — Bergmann, M. u. St. Ludwig: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 436, S. 173. 1924.

[2]) Zum Teil wörtlich zitiert nach M. Bergmann: Naturwissenschaften 1924, S. 1160. Daselbst eine ausgezeichnete Darstellung der Polymerisations- und Assoziationstheorie.

[3]) Herzog, H. u. Janke: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 53, S. 2162. 1920.

[4]) Hess, K.: Zeitschr. f. Elektrochem. Bd. 26, S. 232. 1920.

[5]) Stiasny, E.: Collegium 1920, S. 255.

[6]) Herzog, H. u. Mitarbeiter: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 134, S. 296. 1923; Bd. 141, S. 158. 1924. — Herzog, H.: Naturwissenschaften Bd. 11, S. 172. 1923.

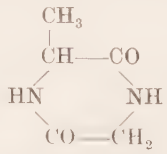
[7]) Troensegaard, N. Fr. u. Schmidt: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 133, S. 116. 1924.

Seidenfibroin ein Röntgenspektrogramm gibt, wie man es zu erhalten pflegt, wenn eine Gitterregelmäßigkeit vorliegt, und er sah als Ursache die regelmäßige Wiederkehr von Grundkörpern eines Polymerisats an.

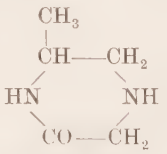
Troensegaard machte die Beobachtung, daß mehrere Proteine, in gewissen organischen Lösungsmitteln gelöst, ein auffallend niedriges Molekulargewicht von 200—400 zeigten, was durch Herzog bestätigt wurde. Troensegaard hatte Gliadin und Gelatine bei 60° in Phenol gelöst, und die Teilchengröße nach der Gefrierpunktsmethode bestimmt. Nach allem, was wir über die Chemie der Proteine wissen, war das ein Eingriff, der unmöglich zu einem hydrolytischen Abbau geführt haben konnte, zudem vermochte Troensegaard durch Ausfällen aus dem Phenol einen Körper zurückzugewinnen, der sich scheinbar nur durch seine Löslichkeit von dem Ausgangskörper unterschied. Nach unseren heutigen Kenntnissen muß man den Versuch von Troensegaard so deuten, daß bei der Behandlung mit Phenol als dissoziierendem Lösungsmittel, das Protein zu einfachen Komplexen desaggregiert worden war, die sich vielleicht außerhalb des Phenols wieder zu höheren Gebilden vereinigt hatten. Da wir bei den Polysacchariden gesehen haben, und bei der Besprechung der Bergmannschen Modellversuche noch sehen werden, daß Grundkörper sehr instabil sind und je nach dem depolymerisierendem Eingriff verschieden gebaut sein können, so ist es nicht wahrscheinlich, daß das, was Troensegaard aus dem Phenol zurückgewann, identisch mit dem Ausgangsmaterial war.

Mit derartigen Befunden trafen sich langjährige Versuche von Abderhalden[1]), der inzwischen das Vorkommen von Diketopiperazinen oder diketopiperazinartigen Ringgebilden in Proteinen sehr wahrscheinlich gemacht hatte, und ebenso wie Herzog in den Grundkörpern diketopiperazinähnliche Komplexe sah. Die außerordentliche Leichtigkeit, mit der Diketopiperazine jedoch aus Aminosäuren und Peptiden entstehen, machte eine große Zurückhaltung bei der Auswertung der Befunde erforderlich.

An einem großen Material wurden *Polypeptide* und *Diketopiperazine* hinsichtlich ihres Verhaltens zu reduzierenden Agenzien verglichen (Abderhalden und Stix, Klarmann, Schwab). Es zeigte sich ein prinzipieller Unterschied bei der Reduktion der beiden genannten Verbindungen: Aus den Diketopiperazinen erhält man nämlich die entsprechenden *Piperazine*, während die Polypeptide weitgehend gespalten werden und mehrere Bruchstücke liefern. Unter genau denselben Reduktionsbedingungen nun entstanden aus den Proteinen *Piperazine*, wodurch die Anwesenheit von Diketopiperazinen erhärtet wurde. Aus der Konstitution des Piperazins läßt sich ein Schluß ziehen auf die Natur des Diketopiperazins, welches dabei als Muttersubstanz gedient hat, z. B. mußte das gewonnene Methylpiperazin aus Alanyl-glycinanhydrid entstanden sein:



Alanyl-glycinanhydrid.

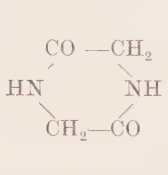


Methylpiperazin.

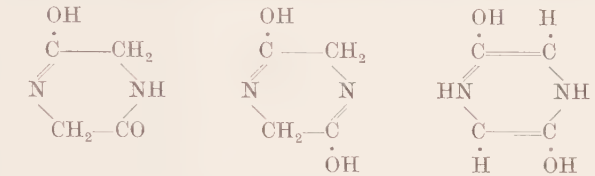
Auch durch *Farbenreaktionen* suchte Abderhalden die Anwesenheit von Diketopiperazinen sicherzustellen. Pikrinsäure gibt z. B. bei alkalischer Reaktion mit sämtlichen untersuchten Diketopiperazinen eine für Carbonylgruppen

[1]) Abderhalden u. Mitarbeiter: Zahlreiche Arbeiten in Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. — Abderhalden: Naturwissenschaften 1924, S. 716.

charakteristische Reaktion, aber mit keiner Aminosäure und keinem Polypeptid. (Abderhalden und Komm). Nun gaben sämtliche untersuchten Proteine und hochmolekularen Peptone eine ganz ausgesprochene Reaktion, und unter Berücksichtigung der bei solchen Farbreaktionen gebotenen Zurückhaltung kommt Abderhalden zu dem Schluß, daß an einem Vorkommen von Diketopiperazinen nicht zu zweifeln sei. Er läßt indessen die Möglichkeit offen, daß noch tautomere Formen des 2,5-Diketopiperazins in Frage kommen können, z. B.



2,5-Diketopiperazin.



Pyrazin.

Auch von anderer Seite [Goldschmidt und Steigerwald[1])] sind Diketopiperazine aus Eiweißkörpern erhalten worden, und die Anschauung von Abderhalden und Herzog, daß in Proteinen die Diketopiperazine als Grundkörper zu Assoziaten vereinigt seien, schien eine Stütze zu erhalten durch die neuen Befunde von Shibata[2]), dem es gelungen ist, eine Anzahl von Proteine durch „Glycerinabbau" (s. S. 257) in lauter krystallisierte Diketopiperazine aufzulösen.

Indessen sind die Ansichten über die wahre Natur der Grundkörper z. Zt. noch sehr geteilt (s. z. B. bei Karrer[3])], und vor allem haben die Diketopiperazine selbst kaum Neigung zur Assoziation.

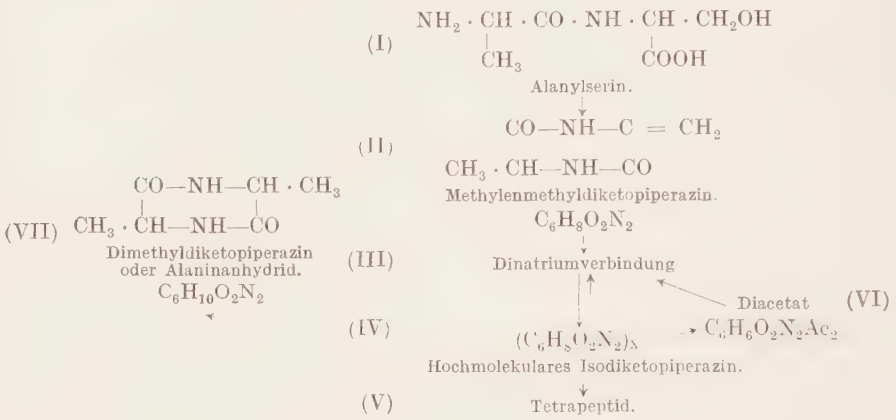
Hier scheinen die neuen Untersuchungen von M. Bergmann[4]) eine empfindliche Lücke auszufüllen. Dieser ging von diketopiperazinähnlichen Körpern aus, die sich chemisch nur unbedeutend von den normalen Diketopiperazinen unterschieden. Aber diese geringe Änderung genügte, um die Stoffe nunmehr im hohen Grade assoziationsbegierig zu machen, und es gelang ihm so, einfache Aminosäurederivate in einen hochmolekularen Zustand überzuführen, in dem die synthetischen Produkte große Ähnlichkeit mit natürlichen Proteinen hatten, mit anderen Worten, ein „Eiweißmodell" zu bauen.

Die Versuche umfaßten zwei Reihen, von denen die eine vom Glycylserin, die andere vom Alanylserin ausgingen. Im folgenden sind nur die Versuche mit dem Alanylserin besprochen.

Durch Wasserabspaltung wurde dieses Dipeptid (I) in eine krystallisierende neutrale Verbindung von der Formel $C_6H_8O_2N_2$ (II) übergeführt. Diese Verbindung stellt kein normales Diketopiperazin dar, sondern es sind *zwei* Moleküle Wasser ausgetreten unter Bildung eines *ungesättigten* Körpers mit einer Methylengruppe. Durch Vergleich mit dem normalen Diketopiperazin des Alanins (VII) wird dies offenbar. Die Verbindung unterscheidet sich von diesem also bloß durch das Fehlen von zwei H Atomen. Dieser Unterschied genügt, um den Körper assoziationsbegierig zu machen. Durch einfaches Auflösen in Alkali (über die Dinatriumverbindung III) und Wiederausfällen mit Säuren ging er ohne Veränderung seiner Zusammensetzung in einen hochmolekularen Stoff

[1]) Goldschmidt u. Steigerwald: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 58, S. 1346. 1925.
[2]) Shibata, K.: Acta phytoch. Bd. 2, S. 39. 1925.
[3]) Karrer, P. u. Mitarbeiter: Helvetica acta chim. Bd. 6, S. 1108. 1923; Bd. 7, S. 763. 1924.
[4]) Bergmann, M. A., Mickeley u. E. Kann: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 445, S. 17. 1925. — Bergmann, M.: Naturwissenschaften 1925, S. 1045.

$(C_6H_8O_2N_2)_x$ über, der große Ähnlichkeit mit natürlichen Proteinen hatte. Er löste sich kaum mehr molekulardispers in



Wasser, Alkohol und ähnlichen Lösungsmitteln. Im Gegensatz zu den einfachen Diketopiperazinen band er Gerbstoffe. Wurde er aber in *Phenol* gelöst, so ergab die Siedepunktsbestimmung ein verhältnismäßig kleines Molekulargewicht von etwa 280, also einen ähnlichen Wert, wie ihn natürliche Proteine auch liefern. Dieser, aus *ringförmigen Komplexen* zusammengesetzte Stoff ergab bei der Hydrolyse mit Säuren — Polypeptide! Der hochmolekulare Zustand dieses Produktes ist aber von anderer Art wie der der umfangreichen Polypeptide aus 18 oder 19 Aminosäuren; denn, wie erwähnt, genügt Auflösen in Phenol, um es in Komplexe vom Molekulargewicht von etwa 280 zu zerlegen, genau wie dies bei der Gelatine und dem Gliadin oben angegeben war, und bringt man den Stoff aus dem Phenol wieder in Wasser, so verhält er sich wieder hochmolekular. Der hochmolekulare Körper Bergmanns ist also im Gegensatz zu Polypeptiden ein *Assoziat*. Oben bei den Kohlenhydraten war erwähnt, daß Veresterung der Hydroxylgruppen mit Essigsäure (Acetylierung) imstande ist, eine Depolymerisation herbeizuführen. Genau so verhält sich dieses „Eiweißmodell". Beim Acetylieren zerfällt es in molekulardisperse Moleküle von der Zusammensetzung $C_6H_6O_2N_2Ac_2$ (VI), und diese Fähigkeit molekular zu dispergieren hängt mit der Anwesenheit der Acetylgruppen zusammen, und verschwindet sofort wieder, wenn man diese Gruppen mit Säuren oder Ammoniak abspaltet. Dann erhält man wieder die hochmolekulare Verbindung $(C_6H_8O_2N_2)_x$ (III) zurück. Hieraus geht hervor, daß der hochmolekulare Zustand des Bergmannschen Körpers und der Proteine keine integrierende Strukturkonstante ist, welche dem Protein unter allen Umständen eigentümlich bleibt, sondern eine Zustandform darstellt, welche von den *physikalischen und chemischen Versuchsbedingungen abhängt*.

Anscheinend geringe Eingriffe können hinreichend sein, um den molekular dispersen Zustand herbeizuführen. Hydriert man den hochmolekularen Körper durch Anlagerung von zwei H-Atomen, so zerfällt er ebenfalls molekulardispers, und zwar zu Alaninanhydrid (VII), das, wie aus der Tabelle ersichtlich, sich nur dadurch vom Ausgangskörper (II) unterscheidet, daß er zwei H-Atome mehr enthält.

Dieser auf *verschiedenen* Wegen (Acetylierung und Hydrierung) erzwungene Abbau zu Grundkörpern mit 6 C-Atomen, wie sie dem Ausgangskörper eigentümlich sind, könnte den Anschein erwecken, als ob dem hochmolekularen Stoff

ein wohldefinierter „Grundkörper", eben der Körper II mit 6 C-Atomen zugrunde liege. Das ist aber nicht der Fall. Oben war erwähnt, daß bei der Dissoziation in Phenol Körper von dem Molekulargewicht 280 entstehen, aber dieses Molekulargewicht konnte nicht dem „Grundkörper" II mit 6 C-Atomen eigentümlich sein, sondern einem Stoffe mit 12 C-Atomen, und die Säurehydrolyse liefert ein Tetrapeptid, also eine stabile Kette von ebenfalls 12 C-Atomen. Also geben die üblichen Mittel der physikalischen und chemischen Struktur- und Molekulargewichtsbestimmung einmal Verbindungen mit 6, das andere mal mit 12 C-Atomen Kohlenstoff. Hieraus geht hervor, daß von eindeutig umrissenen Elementarkörpern, die bei allen Aufteilungen und allen Abbaureaktionen zuerst zutage treten müßten, nichts zu erkennen ist. Je nach den angewandten Chemikalien werden dabei recht verschiedene angebliche „Chemische Elementarkörper" herausgeholt.

Diese Erkenntnis, übertragen auf die Proteinchemie, ist von der allergrößten Bedeutung: denn sie besagt, daß es in Proteinen gar keine klar umgrenzte Grundmoleküle gibt. Ferner aber geht aus den Versuchen hervor, daß die bei den Eiweißhydrolysen auftretenden Polypeptide keineswegs, wie man früher als selbstverständlich ansah, im Eiweiß *vorgebildet* sein müssen.

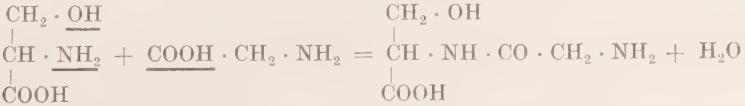
Die Wichtigkeit der Befunde Bergmanns können kaum überschätzt werden, und man wird der zu erwartenden Diskusion und der weiteren Entwicklung mit großem Interesse entgegensehen dürfen. Noch sind mancherlei Schwierigkeiten aus dem Wege zu räumen, und vor allen Dingen sind die Befunde der durch die Entwirrung der proteolytischen Fermente durch Waldschmidt-Leitz neu in Fluß gekommenen Eiweißfermentchemie mit den neuen Vorstellungen über die Konstitution der Proteine in Einklang zu bringen.

VI. Über die Konkurrenz von Carboxyl-, Hydroxyl- und Aminogruppen in Peptidmodellen.

Obgleich die Säureamidbindung seit den Arbeiten Emil Fischers als das wesentlichste Moment bei der Verknüpfung der Aminosäuren betrachtet wurde, waren sich doch alle Eiweißforscher darüber einig, daß daneben noch die Möglichkeit für das Vorkommen anderer Bindungsarten bestand, von denen die *Esterbindung* zwischen den Hydroxylgruppe einer Oxyaminosäure und der Carboxylgruppe einer beliebigen anderen infolge der Untersuchungen Bergmanns[1]) unser besonderes Interesse beansprucht.

Bergmann ging von dem Bedürfnis nach anderen *labileren* Bindungen aus, da die Peptidbindung im Sinne Emil Fischers nicht ausreiche, um alle physiologischen und chemischen Eigentümlichkeiten zu erklären. Er studierte deswegen die Erscheinungen, die bei der *Konkurrenz* einer Oxy- und einer Aminogruppe auftraten, wenn ihnen die Möglichkeit zu Kopplung mit einer Carboxylgruppe gegeben war, an Peptidmodellen, von denen die eine Aminosäure eine Oxyaminosäure war.

Das einfachste Peptid dieser Art ist das Glycylserin, entstanden auf Grund einer gewöhnlichen Säureamidbindung nach der Formel



Serin. Glycin. Glycylserin.

[1]) Bergmann: Zusammenfassende Darstellung in Naturwissenschaften 1924, S. 1155.

Da aber zunächst lediglich geprüft werden sollte, wie sich die Carboxylgruppe (unterstrichen) des Glycins bei der Konkurrenz der Aminogruppe (unterstrichen) mit der Oxygruppe (unterstrichen) des Serins verhalten würde, so war die Aminogruppe des Glycins zu diesem Zwecke nicht nur unnötig, sondern konnte auch die Untersuchung der Verhältnisse sehr verwickeln. Es wurde daher das Peptid vereinfacht zu einem Modell derart, daß statt des Glycins einfach *Benzoesäure* genommen wurde.

$$\begin{array}{lcl} CH_2 \cdot OH & & CH_2 \cdot OH \\ CH \cdot NH_2 & + COOH \cdot C_6H_5 = & CH \cdot NH \cdot CO \cdot C_6H_5 + H_2O \\ COOH & & COOH \end{array}$$

Serin. Benzoesäure. Benzoylserin (Amid-peptid).

Dieses Benzoylserin hat also eine typische Säureamidbindung (Amid-peptidbindung oder N-Peptidbindung).

Andererseits war eine Kopplung mit der Hydroxylgruppe möglich (Esterpeptidbindung oder O-Peptidbindung), so daß ein Ester entstand nach der Formel

$$\begin{array}{lcl} CH_2 \cdot OH & & CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot C_6H_5 \\ CH \cdot NH_2 & + COOH \cdot C_6H_5 = & CH \cdot NH_2 \quad + H_2O \\ COOH & & COOH \end{array}$$

Serin. Benzoesäure. Ester-peptid.

Bergmann zeigte nun, daß der eine Körper leicht in den anderen übergehen kann, und zwar über eine Zwischenstufe, bei der die Bindung der Carboxylgruppe *sowohl* nach der Aminogruppe *als auch* nach der Hydroxylgruppe des Serins hinspielt. Diese Zwischenstufe besitzt einen Oxazolinring (Oxazolinpeptid). Von großem Interesse ist nun, daß der Übergang vom Oxazolin-peptid zum Ester-peptid sehr leicht erfolgt. Es genügt saure Reaktion, während bei alkalischer Reaktion das entstandene Ester-peptid in das Amid-peptid übergeht nach dem Schema

$$\begin{array}{l} CH_2 \cdot O \\ CH \cdot N \end{array} C_6H_5$$

$$COOH$$

Oxazolin-peptid.

Saures Medium.

$$\begin{array}{lcl} CH_2 \cdot OH & & CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot C_6H_5 \\ CH \cdot NH \cdot CO \cdot C_6H_5 & \xleftarrow{\text{Alkal. Medium.}} & CH \cdot NH_2 \\ COOH & & COOH \end{array}$$

Amid-peptid. Ester-peptid.

Damit sind eine Reihe von Umwandlungen proteinverwandter Stoffe bekannt geworden, die an die *Labilität* der echten Proteine erinnern. Indessen werden die Verhältnisse bei Annäherung an die echten Peptide noch sehr viel verwickelter, insbesondere durch Umwandlungen in Isomere. Die Wichtigkeit der Untersuchungen Bergmanns liegen in der Erkenntnis, daß derartige Peptide keine unter allen Umständen stabile Komplexe darzustellen brauchen, und daß die Möglichkeit besteht, daß je nach den äußeren Bedingungen die eine oder andere Bindung gefestigt oder gelockert wird, und daß dabei die Valenzen je nach den Reaktionsbedingungen in sehr fein abgestufter Weise auf ganz verschiedene Art reagieren können.

VII. Kennzeichnung von Gruppen im Eiweißmolekül durch Substitution.

Bei einer ganz anderen Arbeitsweise der Eiweißchemie wird versucht, gewisse Bausteine, *solange sie noch im Eiweißmolekül gebunden sind*, in irgendeiner Weise gleichsam zu kennzeichnen, sie nach der Hydrolyse unter den Abbauprodukten wiederzufinden oder die Menge der eingeführten Substituenten quantitativ zu bestimmen und solche Befunde zur Vertiefung unserer Kenntnisse von der Konstitution der Eiweißkörper auszunutzen. Einen Fall dieser Forschungsweise haben wir bereits in dem Naphthalinsulfoverfahren kennengelernt.

a) Die Methylierung von Aminogruppen.

Durch Methylierung nach den allgemeinen Methoden (Jodmethyl, Dimethylsulfat, Diazomethan) können Wasserstoffatome von Aminogruppen durch die Methylgruppe ersetzt werden. Spaltet man ein solches methyliertes Protein, so erhält man in denjenigen Aminosäuren an Stickstoff sitzende Methylgruppen (N-Methylgruppen), deren Aminogruppen im intakten Molekül frei waren. Abgesehen von dieser präparativen Methode ist auch ein solches Verfahren wertvoll, das mit kleinen Substanzmengen der methylierten Körper eine *quantitative* Bestimmung der N-Methylgruppen ermöglicht. Eine solche Methode beruht auf dem Prinzip von Herzig und Meyer (1894). Hierbei wird durch Einwirkung von konzentrierter Jodwasserstoffsäure eine Zersetzung in dem Sinne erreicht, daß das gesamte N-Alkyl in Form von *Jodalkyl* abgespalten wird. Dieses wird in alkoholische Silbernitratlösung eingeleitet, woselbst es sich zu Jodsilber und Alkohol umsetzt. Das gebildete Silberjodid wird abfiltriert und gewogen, und es entspricht somit je ein Molekül AgJ einer Alkylgruppe. Dieses Verfahren ist von Pregl und Lieb[1]) zu einem mikroanalytischen ausgearbeitet und von Edlbacher[2]) weiter vervollkommnet worden. Bei der Methylierung ist zu bedenken, daß wegen der Peptidbindungen auch zahlreiche *Iminogruppen* vorhanden sind, welche theoretisch methyliert werden könnten. Als Abderhalden und Kautsch[3]) aber dl-Leucyl-glycin mit Dimethylsulfat methylierten, erhielten sie dl-N-Trimethyl-leucyl-glycin, worin drei Methylgruppen am Stickstoff saßen, entsprechend dem früher erwähnten Betain (s. S. 216), während die Iminogrupppen noch frei waren. Kossel und Edlbacher[4]) beobachteten beim Methylieren von Glycyl-glycin mittels Dimethylsulfat ebenfalls den Eintritt von drei Methylgruppen an dasselbe Stickstoffatom, während die Iminogruppe auch hier frei war. Man darf also voraussetzen, daß auch im unversehrten *Proteinmolekül* die an der Peptidbindung beteiligten Iminogruppen durch Dimethylsulfat in der Regel nicht angegriffen werden. Auf breiterer Basis hat dann Edlbacher[5]) verschiedene Proteine mit Dimethylsulfat methyliert, um durch Bestimmung der Anzahl der an N gebundenen Methylgruppen Rückschlüsse auf die Zahl der ursprünglich freien Aminogruppen zu ziehen. Die im Arginin (s. S. 225) vorhandene Amidingruppe wird durch die Reaktion nicht angezeigt. Die Resultate der Versuche deuten auf eine Reihe von bevorzugten N-Atomen im Proteinmolekül

[1]) Pregl, Fritz: Die quantitative Mikroanalyse. Berlin: Julius Springer 1917.
[2]) Edlbacher, S.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 101, S. 278. 1918.
[3]) Abderhalden, E. u. Kautzsch: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 72, S. 44. 1911.
[4]) Kossel, A. u. S. Edlbacher: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 107, S. 45. 1919.
[5]) Edlbacher, S.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 107, S. 52. 1919; Bd. 108, S. 287. 1920; Bd. 112, S. 80. 1921; daselbst auch ältere Literatur.

hin, die sich den bisherigen Methoden entzogen haben, außerdem ergeben sich auffallende Verschiedenheiten bei Proteinen, die sonst scheinbar ganz gleichartig sind. Diese zeigen sich besonders in der Protamingruppe, wo Protamine, die nach demselben Typus gebaut sind, ganz verschiedene „N-Methylzahlen" ergeben können (manche erwiesen sich sogar als resistent gegen Dimethylsulfat), während andererseits Protamine, die nach verschiedenen Typen aufgebaut sind, sich ganz gleich verhalten können.

Ferner nimmt man einen Zusammenhang zwischen freien Aminogruppen und der Lysingruppe an[1]). Dementsprechend hat das lysinreichste Protein, nämlich das Cyprinin, die höchste N-Methylzahl, während Gliadin und Ecocin als lysinfreie Proteine weder formoltitrierbaren noch methylierbaren Stickstoff enthalten. Die übrigen lysinhaltigen Eiweißkörper stehen in der Mitte. Von diesem Parallelismus aber weichen ab die Protamine Clupein und Salmin. Diese Protamine sind zwar lysinfrei, lassen auch keine formoltitrierbare Aminogruppen erkennen, enthalten dennoch aber eine ganze Anzahl von Stickstoffatomen, die methylierbar sind. Das Umgekehrte ist der Fall beim Histon, dieses enthält zwar mit Formol titrierbaren, aber keinen methylierbaren Stickstoff. Die Methylierungsmethode zeigt also Unterschiede bei Proteinen an, die mit anderen Methoden nicht erkennbar sind.

b) Halogenierung.

[Literatur s. bei F. Blum und E. Strauss[2]) und E. Strauss und R. Grützner[3]).]

Die Behandlung von Eiweißkörpern mit Halogenen (meist wird Jod genommen) hat eine Reihe von Veränderungen in den Eigenschaften zur Folge. Zunächst wird die Millonsche Reaktion negativ. Zwei Halogenatome treten nämlich bei der Halogenierung von Proteinen in Orthostellung zur Hydroxylgruppe in das Tyrosin ein unter Bildung von Dijodtyrosin (Blum und Vaubel). Dieser Körper entspricht dem von Drechsel aus dem Ochsenskelett von Gorgonia Carolinii dargestellten Jodgorgosäure (s. S. 230). Von anderen Ringsystemen kommt das Phenylalanin bei der Substitution von Jod wohl kaum in Betracht. Dagegen bewirkt die Jodierung ein Negativwerden der Reaktion mit p-Dimethylamidobenzaldehyd und der Hopkinsschen Reaktion auf Tryptophan. Hier scheint es sich nicht um eine Jodaufnahme, sondern um eine Oxydation der für die Ehrlichsche Aldehydreaktion zugänglichen α-CH-Gruppe im Tryptophan zu handeln, wofern man nicht eine völlige Zerstörung des Tryptophans in Form einer Ringsprengung annehmen will.

Als weitere Aminosäure wird bei der Jodierung das *Cystin* verändert, da bei halogenierten Proteinen die Schwefelbleiprobe negativ ist. Wahrscheinlich wird hierbei das Cystin an der Thiogruppe oxydiert, zumal durch Einwirkung von Brom auf freies Cystin eine Oxydation zu Cysteinsäure beobachtet worden ist (E. Friedmann). Über die Rolle des Histidins, das an Stickstoffatomen Jod aufnehmen kann, s. bei Pauli[4]) und Blum und Strauss[5]).

---

[1]) Skraup: Monatsh. d. Chem. Bd. 27, S. 631 u. 653. 1906. — Kossel, A.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 81, S. 274. 1912. — van Slyke u. Birchard: Journ. of biol. chem. Bd. 14, S. 539. 1914. — Felix, K.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 110, S. 217. 1920.

[2]) Blum, F. u. E. Strauss: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 112, S. 111. 1921.

[3]) Strauss, E. u. R. Grützner: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 112, S. 166. 1921.

[4]) Pauli, H.: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 43, S. 2243. 1910; Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 76, S. 291. 1911.

[5]) Blum u. Strauss: s. Fußnote 2.

Beim Eintritt von Jod in Proteinstoffe muß man unterscheiden zwischen solchen Jodatomen, die am Kohlenstoff der cyclischen Kerne eintreten (Kernjod), und solchen Jodatomen, welche an Stickstoff gebunden sind (N-Jod). Letzteres läßt sich mit Hilfe von SO_2 leicht wieder herausnehmen, und als Hauptsubstanz zur Aufnahme des N-Jods kommt das *Histidin* in Frage. Die Menge des N-Jods steht zu der nach der SO_2-Einwirkung verbleibenden C-Jodmenge in einem stets gleichen, unwechselbaren Verhältnis. Beim Globin werden nach Blum und Strauss im ganzen drei Jodatome (oder ein Vielfaches von 3) eingeführt, wovon ein Atom an N, zwei an C als „Kernjod" gebunden werden. Auch beim Eieralbumin werden ähnliche Verhältnisse gefunden, bei anderen Proteinen jedoch ist das Verhältnis ein anderes, z. B. kommt beim Serumglobulin auf 4 Kernjodatome ein N-Jodatom. Das Casein ist ein Protein *ohne* N-Jod.

Bei der Jodierung von Proteinen entwickeln sich auch große Mengen von Jodwasserstoff, zum Teil infolge der Substitution, zum Teil aber auch infolge von Oxydationsvorgängen. Auch das Verschwinden der Biuretreaktion in jodierten Proteinen ist vielleicht die Folge einer Oxydation. Endlich treten beim Halogenieren Entgiftungen toxischer Proteinsubstanzen ein, und es fallen spezifische biologische Reaktionen und anaphylaktische Wirkungen aus (Freund, Schittenhelm und Ströbel; Literatur siehe bei Blum und Strauss). Die beim Jodieren beobachtete Jodoformbildung ist wohl hauptsächlich dem Cystin zuzuschreiben.

c) Einführung von Säureresten.

K. Hirayama[1]) führte in *Sturin* Benzolsulfosäure- und Naphthalinsulfosäurereste mit Hilfe ihrer Chloride ein und stellte fest, daß das Produkt jetzt keine Reaktion mit Diazobenzolsulfosäure mehr gab, welche Reaktion charakteristisch für den Imidazolring des Histidins ist. Über die Einführung von Naphthalinsulfosäure in Peptide zur Charakterisierung der freien Aminogruppe bzw. der dazugehörigen Aminosäure wurde schon auf S. 255 gesprochen. Edlbacher und Fuchs[2]) haben auch höhere Proteine mit Naphthalinsulfochlorid gekuppelt, um die „Sulfonierungszahlen" mit den „Formolzahlen" und den „N-Methylzahlen" (s. o.) zu vergleichen. Zu den Sulfonierungszahlen gelangt man, wenn man den natürlichen Schwefelgehalt der Proteine von dem nach der Sulfonierung bestimmten Gesamtschwefel abzieht. Es ergab sich, daß die stark basischen Proteine (Protamine) eine höhere Sulfonierungszahl aufwiesen als die anderen. Die Unterschiede waren aber merkwürdig geringfügig, was um so verwunderlicher ist, wenn man berücksichtigt, wie verschiedenartige Werte beispielsweise die Methylzahlen ergaben. Während, wie oben erwähnt, der Lysingehalt für die N-Methylzahlen von Einfluß ist, scheint dies bei den Sulfonierungszahlen nicht der Fall zu sein. Edlbacher betont mit Recht, daß derartige „Substitutionszahlen" viel exaktere individuelle Charakteristiken der einzelnen Proteine bieten als die rein äußeren Fällungs- und Lösungsverhältnisse.

Blum und Umbach[3]) haben Benzoylchlorid und Chlorkohlensäureester auf Proteine einwirken lassen. Die Benzoyleiweißverbindungen sind unlöslich in allen Lösungsmitteln, selbst in starken Laugen. Es sind meist wohlausgebildete Globuliten (halbkugelige Schalen oder Bruchstücke davon). Die Farbenreaktionen

[1]) Hirayama, K.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 59, S. 285. 1909.
[2]) Edlbacher, S. u. B. Fuchs: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 114, S. 133. 1921.
[3]) Blum, F. u. Th. Umbach: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 88, S. 285. 1913.

der gewöhnlichen Eiweißkörper fallen bei solchen Stoffen meist alle negativ aus, wenigstens solange keine Spaltung eingetreten ist, worauf aber nach Blum und Umbach wegen der Unlöslichkeit der Präparate kein Wert zu legen ist.

d) Einführung von Nitrogruppen in Proteine.

Im Jahre 1911 ist es Kossel und Kennaway[1]) gelungen, das Clupein in eine Nitroverbindung überzuführen, die bei der Hydrolyse das bisher noch nicht bekannte *Nitroarginin* lieferte. Dasselbe Derivat erhielten sie auch durch direkte Nitrierung von Arginin. Da im Nitroarginin die Nitrogruppe in die freie Aminogruppe des Guanidinkomplexes des Arginins (s. S. 225) eingetreten ist, so muß man daraus schließen, daß auch im Clupein freie reaktionsfähige Guanidingruppen vorhanden sind.

VIII. Oxydation der Proteine.

Man hat Proteine mit den verschiedensten Oxydationsmitteln behandelt, vor allem mit Wasserstoffsuperoxyd und Kaliumpermanganat. Im ersteren Falle erhält man die sog. Oxyproteine, im letzteren die Oxyprotsulfosäuren (aus Ovalbumin). Es dürfte sich aber bei diesen Stoffen nicht um einheitliche Körper handeln. Die Oxyprotsulfosäuren geben zwar die Biuretprobe, aber weder eine Xanthoproteinreaktion noch eine Reaktion nach Millon und Adamkiewicz.

E. Die Eiweißkörper im besonderen.

Die Einteilung der Eiweißkörper.

Es besteht zur Zeit kein Einteilungsprinzip für die Eiweißkörper, welches den Anforderungen der modernen Eiweißchemie gerecht wird. Zur Zeit kommen zwei verschiedene Möglichkeiten für die Einteilung in Frage.

1. Einteilung nach dem Gehalt an Aminosäuren, insbesondere an Diaminosäuren (Kossel, Abderhalden), wobei die äußeren Eigenschaften der Eiweißkörper überhaupt nicht berücksichtigt zu werden brauchen. Danach ergeben sich vier große Gruppen. Die Proteine der *ersten Gruppe* bestehen fast nur aus Monoaminosäuren und enthalten nur sehr wenig Diaminosäuren, sie sind sehr reich an Glykokoll, weswegen sie auch Glycinamine genannt werden. Dahin gehören die Proteinoide (Albuminoide). Die Vertreter der *zweiten Gruppe* enthalten rund 10—15% Diaminosäuren (Arginin, Histidin, Lysin), während der Rest aus Monoaminosäuren besteht. Hierunter fallen die Albumine, Globuline und viele andere. Von diesen enthalten die Albumine bemerkenswerterweise *kein* Glykokoll, die Globuline sehr wenig (bis 5%). Manche von ihnen (die in Alkohol löslichen Prolamine) enthalten kein Lysin, weisen dagegen einen besonders hohen Gehalt an Glutaminsäure auf. Zur *dritten Gruppe* gehören die Histone mit einem Gehalt von ca. 30% Arginin, Lysin und Histidin, und die *vierte Gruppe* besteht aus den Protaminen, die fast nur Diaminosäuren und nur wenig Monoaminosäuren enthalten. Diese Hauptgruppen sind aber durch zahlreiche Übergänge verknüpft, so daß die Unterbringung eines Proteins auch nach dieser Methode häufig schwierig ist.

2. Bei dem heute am meisten gebräuchlichen System teilt man die Eiweißkörper zunächst in zwei große Gruppen ein, nämlich in die *Proteine* und *Proteide*.

[1]) Kossel, A. u. E. L. Kennaway: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 72, S. 486. 1911.

Unter Proteinen in diesem engeren Sinne versteht man die einfachen Eiweißkörper, während die Proteide zusammengesetzte Körper darstellen, d. h. Proteine, die mit einer nicht eiweißartigen „prosthetischen" (Kossel) Gruppe verbunden sind. Die Proteine werden wieder unterteilt teils nach ihrer Fällbarkeit, teils nach ihrer Löslichkeit, teils nach dem auffallenden Gehalt an gewissen Aminosäuren, während die Proteide nach ihrer prosthetischen Gruppe benannt werden.

I. Proteine:

a) Albumine;
b) Globuline;
c) Phosphorproteine;
d) Prolamine;
e) Protamine;
f) Histone;
g) Mucine und Mucoide;
h) Proteinoide:
1. Keratine,
2. Elastine,
3. Kollagen und Reticulin,
4. Skelettine,
5. die Bestandteile der Seide und anderer Gespinste.

II. Proteide:

a) Chromoproteide; b) Nucleoproteide.

Schon die Unterteilung in Proteine und Proteide bereitet große Schwierigkeiten und wird von den verschiedenen Forschern tatsächlich ganz verschieden gehandhabt. Die Schwierigkeiten liegen in der klaren Abgrenzung der Proteide. Versteht man entsprechend den Richtlinien der Amerikanischen Physiologischen Gesellschaft unter Proteiden nur solche Eiweißkörper, deren Komponenten *nicht salzartig* gebunden sind, so setzt dies eine Kenntnis über die Art der Bindung voraus. Hierüber aber gehen die Anschauungen der Forscher weit auseinander. Sogar das Hämoglobin (Chromoproteid) ist schon als Salz des Globins mit der Farbstoffkomponente angesprochen worden, eine Anschauung, der sich neuerdings Steudel[1]) anschließt. Dieser erkennt überhaupt gar keine Proteide an und hält sie alle für Salze.

Manche rechnen die Mucine und Mucoide zu den „Glykoproteiden". Aber Kohlenhydratgruppen hat man auch in vielen Proteinen gefunden, die gar keine Ähnlichkeit mit den Mucinen und Mucoiden haben, und es sieht so aus, als ob die reduzierenden Bestandteile nur *Bausteine* der Proteine sein können, ähnlich wie die Aminosäuren. Aber andererseits hat sich in neuerer Zeit gezeigt (Levene), daß wahrscheinlich in *allen* Mucinen und Mucoiden die reduzierenden Gruppen in Form jener wohlcharakterisierten komplizierten schwefelhaltigen Komplexe (Mucoitinschwefelsäure, Chondroitinschwefelsäure) vorkommen, wie sie für einzelne Mucoide (Chondromucoid) schon lange bekannt sind, und die sehr an eine „prosthetische Gruppe" erinnern, obgleich der Eiweißpaarling aus solchen Proteinen noch nicht unzersetzt abgespalten worden ist. In den letzten Jahren ist es O. Schmiedeberg gelungen, aus allen möglichen Proteinen, welche „reduzierende Gruppen" enthalten, den für die Reduktion verantwortlich zu machenden Komplex als „Hyaloidin" zu isolieren, und damit ergibt sich wieder ein gewisses Band, welches alle Proteine, die „Kohlenhydratgruppen" enthalten, verbindet.

Auch über die Zugehörigkeit der Caseingruppe sei einiges gesagt. Als man die Bestandteile der *Nucleinstoffe* noch nicht genauer kannte, aber wußte, daß durch Verdauung mit Pepsinsalzsäure aus den Nucleoproteiden die „Nucleine" hervorgingen, fiel ein ganz analoges Verhalten des Caseins auf, das bei der Verdauung mit Pepsinsalzsäure ebenfalls einen in Wasser unlöslichen, in Alkalien

[1]) Steudel, H. u. E. Peiser: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 136, S. 75. 1921. — Takahata, T.: Ebenda Bd. 136, S. 82. 1924.

aber löslichen phosphorreichen Stoff von saurem Charakter lieferte. Wegen dieser Ähnlichkeit bezeichnete man beide Abbauprodukte mit *Nuclein*. Als aber Kossel gezeigt hatte, daß den aus Kernsubstanzen dargestellten Nucleinen *Purinbasen* eigentümlich sind, während das Caseinderivat diese Körper nicht enthält, lernte man diese Stoffe scharf unterscheiden und nannte das Nuclein der Kerne „echtes Nuclein", während der aus Casein dargestellte Stoff „Pseudonuclein" oder „Paranuclein" genannt wurde. Dementsprechend bezeichnete man die Muttersubstanz, nämlich das Casein, als „Paranucleoproteid". Mit dieser äußeren Ähnlichkeit hängt auch die Bezeichnung „Nucleoalbumine" für die Gruppe des Caseins zusammen; alle diese Bezeichnungen sind irreführend, da diese Proteine mit den Kernsubstanzen weder chemisch noch hinsichtlich ihres Vorkommens etwas zu tun haben. Wir wollen sie im nachstehenden zu den „Phosphorproteinen" rechnen. Manche Forscher rechnen sie zu den Proteiden und nennen sie Phosphorproteide. Aus den Nucleoalbuminen (Casein) läßt sich in der Tat die Phosphorsäure leicht durch Alkali abspalten, welcher Umstand auch von Plimmer zu einer Unterscheidung dieser Körper von den gegen Alkalien viel resistenteren Nucleoproteiden und zur quantitativen Bestimmung benutzt worden ist. Außerdem läßt sich nach C. Neuberg Phosphorsäure in Proteine künstlich einführen. Die leichte Abspaltbarkeit der Phosphorsäure schließt aber nicht aus, daß die Phosphorsäure ein integrierender Bestandteil des Proteinmoleküls als solches ist. Verfasser betrachtet die Phosphorsäure der Phosphorproteine nicht als „prosthetische Gruppe" und rechnet die Phosphorproteine zu den Proteinen. Im übrigen kommt man mit den uns augenblicklich zur Verfügung stehenden Kenntnissen und Methoden in dieser Frage nicht weiter, zumal schon das Prinzip der Einteilung der gesamten Eiweißkörper an sich unvollkommen ist. Über die gegen die Proteidnatur der Nucleoproteide mit Recht geltend gemachten Einwände wird unter dem Kapitel „Nucleoproteide" gesprochen werden. Um die Verwirrung nicht noch größer zu machen, soll hier diese Gruppe noch zu den Proteiden gerechnet werden.

I. Proteine.

Im folgenden sollen einige Hauptvertreter der Eiweißkörper beschrieben werden. Es wäre unmöglich, auf alle bis jetzt beschriebenen Eiweißkörper genauer einzugehen, denn ihre Nomenklatur ist so verwirrend und die Angaben der einzelnen Forscher häufig so widersprechend, daß eine kurze Darstellung, wie es der Rahmen dieses Handbuchs erfordert, gar nicht möglich wäre. Ich verweise hier auf die ausführlichen Darstellungen der biochemischen Literatur[1]).

a) Albumine.

Albumine lösen sich in Wasser (im Gegensatz zu Globulinen) und verdünnten Salzlösungen, werden aber durch konzentrierte Salzlösungen gefällt, und zwar ist die zur Fällung benötigte Salzkonzentration größer als bei den Globulinen, worauf ihre Trennung beruht. Dialysiert man z. B. Blutserum gegen destilliertes Wasser, so fällt bei fortgesetzter Entsalzung ein Teil der Globuline (s. unter diesen) aus, während das Albumin in Lösung bleibt. Den Rest der Globuline kann man durch vorsichtigen Zusatz von schwachen Säuren, durch Sättigung mit Magnesiumsulfat oder durch Halbsättigung mit Ammoniumsulfat zur Ab-

[1]) Als wertvolle Literaturquelle kommt vor allem in Betracht: Kestner, O.: Chemie der Eiweißkörper. 4. Aufl. Braunschweig: Vieweg & Sohn 1925.

scheidung bringen. Bei Ganzsättigung des Filtrates mit Ammoniumsulfat erhält man dann das Serumalbumin; beim Konzentrieren durch freiwilliges Verdunstenlassen sogar in krystallisiertem Zustande (s. S. 244). Albumine enthalten kein Glykokoll und besitzen einen hohen Schwefelgehalt. Als elementare Zusammensetzung der Hauptalbumine wird angegeben:

	C	H	O	N	S
Serumalbumin kryst. . . .	52,9—53,1	6,9—7,1	22,0—22,3	15,7—15,9	1,82—1,94
Ovalbumin kryst.	52,2—52,7	7,1—7,4	22,9—23,9	15,2—15,5	1,23—1,62
Lactalbumin amorph	52,2	7,2	23,1	15,8	1,73

Albumine werden durch Hitze denaturiert. Man benennt sie nach den Substanzen, aus denen sie dargestellt worden sind. Auch im Pflanzenreich kommen Albumine vor, so das Leukosin in Gerste, Roggen und Weizen, das Ricin in Ricinusbohnen und das Legumelin in Erbsen, Linsen und Wicken.

b) Globuline.

Globuline lösen sich im Gegensatz zu den Albuminen nur in *salzhaltigem* Wasser. Verdünnt man eine nicht zu salzhaltige Globulinlösung mit Wasser, so entsteht eine Fällung, desgleichen beim Wegschaffen der Salze durch Dialyse. Globuline sind ausgesprochene Säuren und werden durch schwache Säuren gefällt, schon durch Einleiten von Kohlendioxyd. Ein Überschuß der Säuren löst den Niederschlag wieder (isoelektrischer Punkt, s. S. 237 ff.). Globuline werden leichter ausgesalzen als Albumine, worauf ihre Darstellung beruht (s. unter Albumine); sie werden auch leichter denaturiert als Albumine. Globuline finden sich häufig vergesellschaftet mit den Albuminen und gehören zu den verbreitetsten Proteinen überhaupt. Sie kommen im Tier- und Pflanzenreich vor, und zwar in eiweißhaltigen Flüssigkeiten sowohl als auch in Zellen (Zellglobuline). Je nach der Herkunft unterscheidet man Eierglobulin, Serumglobulin, Lactoglobulin, das Leukoglobulin der Linse, das Thyreoglobulin der Schilddrüse usw. Auch das Fibrinogen des Blutes und das Myosinogen der Muskelzellen werden hierher gerechnet. Pflanzliche Globuline sind die Edestine in Hanf- und Sonnenblumensamen, das Globulin der Kürbiskerne, das Amandin der Mandeln, das Juglamin der Walnuß, das Legumin der Leguminosen, das Vicilin der Leguminosen, das Phaseolin der Bohnen, das Glycinin der Sojabohne, das Konglutin der Lupinen und viele andere. Auch der Bence-Jonessche Eiweißkörper wird zu den Globulinen gerechnet. Man findet ihn im Harn bei manchen Knochenerkrankungen. Dieser Eiweißkörper zeichnet sich dadurch aus, daß er beim Erhitzen zuerst koaguliert, dann bei stärkerem Erhitzen aber wieder in Lösung geht und beim Abkühlen wieder ausfällt. Dieses Verhalten ist aber vom Salzgehalt des Lösungsmittels abhängig. Auch Globuline sind krystallisiert erhalten worden, vornehmlich die aus Pflanzen (z. B. Edestin).

Von den Globulinen gerinnen einige unter der Wirkung von Fermenten, so das Fibrinogen des Blutes und der Lymphe und das Myosinogen der Muskelzellen (s. hierüber die entsprechenden Kapitel dieses Handbuches). Das *Thyreoglobulin* ist durch seinen Gehalt an Jod ausgezeichnet, es kommt nur in der Thyreoidea vor und findet sich in kolloid entarteten Strumen. Aus dem Thyreoglobulin läßt sich durch Säurehydrolyse das *Jodothyrin* darstellen, das einen hohen Jodgehalt (bis zu 14,3%) aufweist, aber keine konstante Zusammensetzung hat. Es ist sehr thyrosinreich.

Für einige Globuline wird folgende elementare Zusammensetzung angegeben[1]):

Tierische Globuline.

	C	H	O	N	S
Serumglobulin	52,7	7,0	23,3	15,8	1,10
Thyreoglobulin	52,2—52,8	6,7—7,0	22,0—22,6	15,9—16,7	1,8—2,0
Fibrinogen	52,9	6,9	22.3	16,7	1,25
Myosinogen	52,7	6,9	22,2	16,2	1,03
Myosin	52,8	7,1	22,2	16,8	1,26
α-Krystallin	52,85	6,94	23,0	16,7	0,56

Pflanzliche Globuline.

	C	H	O	N	S
Edestin (Hanf, Ricinus, Kürbis Flachs, Baumwolle, Weizen, Roggen, Gerste, Mais, Cocosnuß)	51,65	6,89	21,86	18,75	0,85
Amandin (Mandel, Pfirsich)	51,30	6,90	22,04	19,32	0,44
Corylin (Walnuß, Haselnuß)	50,72	6,86	22,42	19,17	0,83
Avenalin (Hafer)	52,18	7,05	22,34	17,90	0,53
Konglutin (Lupine)	51,00	6,90	21,71	17,90	0,40

Koagulationstemperaturen einiger Globuline in 10%iger Na-Cl-Lösung.

Protein	Temperatur	Protein	Temperatur
Fibrinogen	52—56°	Edestin	88—95°
Serumglobulin	75°	Amandin	75—80°
Myosinogen	47—50°	Corylin	80—99°
Myogen	56—65°	Avenalin	—

Konglutin spärliche Gerinnung bei 99°, beim Abkühlen Gallerte.

c) Die Phosphorproteine.

Zu den Phosphorproteinen rechnet man die *Caseine*, die *Vitelline* und die *Ichthuline*. Die hierhergehörigen Körper sind in Wasser unlösliche *Säuren*, die sich in verdünnten Laugen lösen und durch Säuren wieder gefällt werden. Die neutralen Lösungen koagulieren nicht beim Erhitzen. Ihren ausgeprägten Säurecharakter verdanken diese Proteine ihrem hohen Gehalt an Phosphor, der in Form einer *Phosphorsäure* in einer zur Zeit noch unbekannten Bindung vorkommt. Diese Phosphorsäure ist im Gegensatz zur Phosphorsäure der Nucleoproteide — mit verdünnten Alkalien leicht abspaltbar (schon bei 24 stündigem Stehen in 1 proz. Natronlauge bei 37°). Bei vorsichtiger partieller Hydrolyse, z. B. durch Verdauung mit Pepsinsalzsäure, läßt sich aus den Phosphorproteinen eine *phosphorreichere* Säure darstellen, die in Wasser ebenfalls schwerlöslich, in Laugen aber leichtlöslich ist und durch Säuren wieder gefällt wird. Diese Abbauprodukte werden Pseudonucleine oder Paranucleine oder Paranucleinsäuren genannt, je nach der Art des Abbaus und der Tiefe des Eingriffs. Diese Körper stellen vielleicht ein gutes Erkennungsmittel für die Gruppe der Phosphorproteine dar, sind im übrigen aber kaum einheitliche chemische Körper, so daß Näheres darüber nicht mitgeteilt zu werden braucht, zumal über ihre Konstitution bisher nichts bekannt ist.

[1]) Literatur s. bei F. Röhmann: Biochemie, S. 660. Berlin: Julius Springer 1908.

1. Die Caseine[1].

Die Caseine sind bisher nur in der Milch der Säuger aufgefunden worden, und man bezeichnet sie nach der Tierart, aus deren Milch das Casein gewonnen worden ist. Casein aus Kuhmilch wird dargestellt, indem man abgerahmte Milch mit dem 5—10 fachen Volumen verdünnt und vorsichtig mit Essigsäure bis zur optimalen Fällung versetzt. Das abgetrennte Casein wird durch wiederholtes Lösen mit Hilfe von möglichst wenig Natronlauge und Wiederausfällen mit Essigsäure gereinigt, dann mit Alkohol entwässert und mit Alkohol und Äther Fett und Lipoide entfernt (F. Hoppe-Seyler). Das Casein der Frauenmilch wird schwieriger gefällt. Erwärmen der verdünnten Milch auf 40° und Ansäuern durch Einleiten von CO_2 ist hier empfohlen worden (J. Schmidt).

Casein ist noch nicht krystallisiert erhalten worden. Es stellt ein weißes Pulver dar, das in feuchtem Zustande blaues Lakmuspapier rötet. Abgesehen von Laugen löst es sich wegen seiner ziemlich stark sauren Natur auch in Lösungen von Salzen mit schwachen Säuren (Acetaten, Carbonaten, Borax) und auch in Wasser in Gegenwart von Calciumcarbonat unter Austreibung von CO_2. Die Calciumsalzlösung des Caseins sieht milchig getrübt aus und überzieht sich beim Erhitzen mit einer Haut; die Alkalisalzlösungen jedoch sind klar und trüben sich beim Erwärmen nicht. Durch Säuren wird Kuhcasein aus den Lösungen flockig, das Frauencasein mehr gallertig gefällt. Die Fällungen sind löslich im Überschuß der Säuren (besonders HCl), wobei langsam „Acidcasein" sich bildet. Die neutrale Lösung von Casein wird durch Sättigung mit Magnesiumsulfat und durch Halbsättigung mit Ammoniumsulfat ausgesalzen. Das Casein enthält sehr viel Tyrosin, dagegen kein Glykokoll und, mit Ausnahme von Frauencasein, keine Kohlenhydratgruppen. Es zersetzt sich leicht beim Versuche, es zu reinigen, besonders wenn die Reaktion beim Lösen zu stark alkalisch wurde. Auch gegen Erhitzen auf 100° im trockenen Zustande ist es empfindlich, indem hierbei ein Teil in verdünnten Laugen unlöslich wird (Caseid).

Als elementare Zusammensetzung[2]) verschiedener Caseine werden folgende Werte angegeben:

Casein aus	C	H	N	S	P
Kuhmilch	53,0	7,0	15,7	0,8	0,85
Eselinnenmilch	54,9	7,15	15,76	1,1	0,51
Frauenmilch	52,24	7,32	14,97	1,12	0,68

Über die Veränderung des Caseins durch Fermente s. unter „Verdauung".

2. Die Vitelline.

Nach F. Hoppe-Seyler stellt man „Vitellin" aus dem Eigelb dar, indem man das Eigelb zunächst mit Äther von den darin löslichen Bestandteilen befreit, den Rückstand in Kochsalzlösung löst und entweder durch starkes Verdünnen oder durch Dialyse fällt. Ein derartiges Produkt enthält aber einen großen Teil des Phosphors als *Lecithin*, das dem Vitellin durch Alkohol unter Denaturierung des Proteins entzogen werden kann. Die Frage, ob derartige „Lecithalbumine" als besondere Klasse aufzufassen sind, ist noch ungeklärt. Derartige Körper verhalten sich äußerlich wie Globuline, d. h. sie sind in ver-

[1]) Die englischen Forscher bezeichnen das Casein mit „Caseinogen" und brauchen den Namen „Casein" für das bei der Labgerinnung entstehende Produkt. Auch in Deutschland wird gelegentlich von dieser Nomenklatur Gebrauch gemacht.

[2]) Vgl. Samueli in C. Oppenheimer: Handb. d. Biochem. Bd. I, S. 298. Jena: Gustav Fischer 1909.

dünnten Salzlösungen löslich und werden durch starkes Verdünnen oder durch Dialyse wieder gefällt (vgl. die Darstellung). Sie sind sehr veränderlich. Entzieht man diesen Stoffen das Lecithin durch Alkohol (Osborne und Campbell), so bleibt eine Substanz zurück, die ebenfalls noch phosphorhaltig ist, ihren Phosphorgehalt aber nun nicht mehr Phosphatiden verdankt. Derartige phosphatidfreie Präparate bezeichnet man heute als „Vitellin". Durch Pepsinsalzsäure entstehen, ähnlich wie aus dem Casein, sog. Paranucleine oder durch Spaltung mit Ammoniak Paranucleinsäuren (Levene und Alsberg), Stoffe, die einen hohen Phosphorgehalt (bis 10%) aufweisen. Die Möglichkeit der Darstellung derartiger Substanzen rechtfertigt die Gruppierung der Vitelline im System der Eiweißkörper. Natürlich sind derartige Spaltprodukte ebensowenig als einheitliche Körper anzusehen wie die analogen Derivate des Caseins.

Das Vitellin aus Hühnerei nach Osborne und Campbell hat folgende elementare Zusammensetzung:

C = 51,24; H = 7,16; N = 16,38; S = 1,03; P = 0,94; Fe +.

Auch aus anderen Vogeleiern sind Vitelline dargestellt worden. Sie enthalten auch Eisen, angeblich in organischer Bindung.

3. Die Ichthuline.

Die Ichthuline sind Stoffe, die ein ganz ähnliches Verhalten und eine ähnliche Zusammensetzung aufweisen wie die Vitelline. Sie kommen in *Fischeiern* vor, und zwar im Form ihrer Lecithinverbindung, aus der sich das Ichthulin durch Erschöpfung mit Alkohol darstellen läßt. Bei der Verdauung mit Pepsinsalzsäure liefern Ichthuline ebenfalls phosphorreiche Säuren vom Charakter der Paranucleine bzw. Paranucleinsäuren. Ichthuline sind aus dem Rogen zahlreicher Fische (Barsch, Lachs, Kabeljau, Karpfen u. a.) dargestellt worden. Für das Ichthulin aus Kabeljaueiern gibt Levene folgende Zusammensetzung an:

C 22,44; H 7,45; N 15,96 P 0,65; S 0,92; Fe –.

d) Die Prolamine.

Als Prolamine bezeichnet man nach dem Vorschlage von Th. B. Osborne eine Gruppe *alkohollöslicher* Proteine. Diese Alkohollöslichkeit ist etwas, was die Prolamine vor den meisten anderen Proteinen auszeichnet, und deshalb gehören sie zu den am besten definierten Gruppen der Eiweißkörper, zumal sie auch durch das Fehlen von Lysin charakterisiert sind. Eine Reihe von Proteinen der Pflanzenwelt gehören zu den Prolaminen, so das *Gliadin*, das im Weizenmehl vorkommt und in 70—80 proz. Alkohol löslich ist. In der Gerste findet sich das *Hordenin* und im Mais das *Zein*. Auch aus Roggen- und Hafermehl sind Prolamine isoliert worden.

Neuerdings ist von Osborne und Wakeman[1]) auch das Vorkommen von alkohollöslichen Proteinen in der *Kuhmilch* angegeben worden. Beim Waschen großer Mengen von Casein mit Alkohol erhielten sie ein Protein, das den Prolaminen zwar infolge seiner Alkohollöslichkeit gleicht, sich aber durch seinen Phosphorgehalt davon unterscheidet. Die elementare Zusammensetzung war:

C 54,91; H 7,17; N 15,71; S 0,95; P 0,08.

Aus anaphylaktischen Versuchen geht hervor, daß es zum Casein keine genetischen Beziehungen hat. Eine genauere Charakterisierung dieses Proteins wird seine Stellung im System aufklären.

[1]) Osborne, Th. B. u. A. J. Wakeman: Journ. of biol. chem. Bd. 33, S. 7. 1918; Bd. 33, S. 243. 1918.

Die Prolamine verbinden sich mit Säuren und Basen zu Salzen. Das alkohollösliche Protein aus der Kuhmilch hat sauren Charakter, es löst sich reichlich in Alkohol von 50–70%, ist unlöslich in absolutem Alkohol und wenig löslich in salzhaltigem Wasser. Die Lösung trübt sich bei schwach saurer Reaktion bei 45—80° milchig, scheidet aber beim Kochen keinen flockigen Niederschlag ab. Die Substanz gibt starke Tryptophan-, Millonsche und Biuretreaktion.

e) Die Protamine.

[Literatur s. bei R. Feulgen[1]).]

Bei den Protaminen können wir deswegen länger verweilen, weil bei ihnen von der *Konstitution* in mancher Hinsicht mehr bekannt ist als bei den anderen Eiweißkörpern, sind doch die Protamine die einfachsten Eiweißkörper, die wir kennen, in denen nur wenige Aminosäuren und vor allem Diaminosäuren vorkommen. Diese letzteren sind aber analytisch genauer zu bestimmen als die Monoaminosäuren, und so hat die *quantitative Spaltung* bei diesen Proteinen eine größere Rolle in der Erforschung gespielt als bei den typischen Eiweißkörpern.

1. Allgemeines über Protamine und ihre Konstitution.

Als „*Protamin*“ wurde von Miescher in den siebziger Jahren des vorigen Jahrhunderts eine sehr stickstoffreiche, alkalisch reagierende Substanz beschrieben, die er durch Extraktion von Lachsspermatozoenköpfen mit verdünnter Salzsäure und Fällung mit Alkohol als Hydrochlorid erhalten hatte. Balke fand 1892 bei diesem Körper die Biuretreaktion auf, aber erst ein Vierteljahrhundert nach seiner Entdeckung wurde das Protamin durch die Forschungen von Kossel und seinen Schülern weitgehend aufgeklärt. Kossel erkannte, daß die genannten Stoffe sehr einfache Eiweißkörper sind, die sich von den gewöhnlichen Proteinen durch das überwiegende Vorkommen der Diaminosäuren Arginin, Lysin und Histidin unterscheiden. Da von diesen das Lysin zwei, das Histidin drei und das Arginin sogar vier Stickstoffatome enthält und die Protamine ganz besonders reich an Arginin sind (s. unten), so erklärt sich daraus ihr sehr hoher Stickstoffgehalt, der sogar über 30% betragen kann. Es zeigte sich nun ferner, daß protaminähnliche Körper *verschiedener* Zusammensetzung in den Spermienköpfen zahlreicher Fische vorkommen, und so ist der Name „Protamin“ eine Gruppenbezeichnung geworden, während die einzelnen Repräsentanten der Gruppe mit einem Namen belegt werden, der aus der lateinischen Bezeichnung des Fisches durch Anhängung der Endsilbe *in* entstanden ist. So existiert das *Combrin* der Makrele, das *Salmin* des Laches, das *Clupein* des Herings, das *Sturin* des Störs, das *Acipenserin* des Störs, das *Cyclopterin* des Seehasen, das *Silurin* des Wels, das *α*- und *β-Cyprinin* des Karpfens und noch viele andere.

Von Bedeutung für die Beurteilung der Protamine und Histone ist aber nicht nur der absolute Gehalt dieser Körper an Diaminosäuren, sondern mehr noch die Zahl, welche angibt, wieviel Prozent der Diaminosäurestickstoff vom Gesamtstickstoff ausmacht. Die Ergebnisse solcher Untersuchungen sind auf der Tabelle S. 276 zusammengestellt.

Aus dieser Zusammenstellung geht folgendes hervor:

1. Der hohe Gehalt an Basenstickstoff läßt die Protamine einer besonderen Gruppe zugehörig erscheinen; sehr viel geringer ist er schon bei den Histonen. (Es sei hier an die Einteilung der Eiweißkörper nach ihrem Gehalt an Diaminosäuren erinnert, s. S. 268.)

[1]) Feulgen R.: Chemie und Physiologie der Nucleinstoffe. Bd. V aus A. Kanitz: Die Biochemie in Einzeldarstellungen. Berlin: Gebr. Bornträger 1923.

Tierart	Name des Protamins oder Histons	N-Gehalt der freien Base	Wenn N = 100 gesetzt wird, so entfallen auf												
			Arginin	Lysin	Histidin	Gesamt-Basen-N	Gesamt-Monoaminosäuren-N	Alanin	Serin	Valin	Leuzin	Prolin	Tyrosin	Tryptophan	Ammoniak
Makrele (Scomber scombrus) . . .	Scombrin	27.1	88,9			88,9		6,8	—	—	—	3,8	—	—	
Rheinlachs (Salmo salar)	Salmin	31.7	88,9			88,9		—	3,2	1,6	—	4,3	—		—
Hering (Clupea harengus)	Clupein		89,0			89,0		+	+	+	—	+	—	—	—
Salvelinus Namaycush) . . .	Salvelin		88,9			88,9	7,1								—
Hecht (Esox lucius)	Esocin		86,3			86,3	11,3								—
Coregonus albus	Coregonin		87,3			87,3	9,4								—
Oncorhynchus Tschawitscha	Identisch mit Salmin														
Xiphias gladius	Xiphiin		81,5			81,5	14,0						+		—
Thunfisch (Thynnus thynnus) . . .	Thynnin		79,5			79,5	11,0			?		+	+		—
Seehase (Cyclopterus lumpus). . .	Cyclopterin		67,6			67,6							2,2	—	
Perca flavescens	Percin		78,1		5,6	83,7	9,8			?		+	—	—	—
Slizostedion vitreum	Identisch mit Percin		76,3		6,7	83,0	10,7								—
Stör (Acipenser sturio)	Sturin	27,6	67,4	7,5	10,1	85,0		+	—	—	+	—	—	—	-
Crenilabrus pavo . . .	Crenilabrin		43,3	11,0		53,3	25,1						+	—	-
Karpfen	α-Cyprinin		8,6	30,3		38,9				+			+	—	
(Cyprinus carpio.	β-Cyprinin		28,0	3,3		31,3				+			1,5		
Kabeljau (Gadus morrhua)	Gadus-Histon	18,6	28,8	8,5	3,3	40,6							+		1,7
Quappe (Lota vulgaris)	Lota-Histon	16,5	23,4	3,7	4,1	31,2									3,3
Centrophorus granulosus . .	Centrophorus-Histon		25,4	7,1	4,5	37,0							+		1,7

2. Es finden sich in manchen Fischspermien auch Körper, die wegen ihres Gehaltes an Basenstickstoff als *Histone* anzusprechen sind; mithin sind Protamine nicht etwa für die Spermatozoen unbedingt charakteristisch, ja nicht einmal für die der Fische, und auch das Vorkommen von Histon ist es nicht, denn man kennt Spermatozoen (Frosch, Hahn, Stier, Eber), die weder Protamine noch Histone enthalten.

3. Es gibt *mehrere verschiedene* Protamine, welche durch die Art und Menge der Aminosäuren voneinander verschieden sind. Indessen läßt die große Mannigfaltigkeit in der Protamingruppe auch hier die Möglichkeit zu, daß manche Protamine nicht einheitlich sind, sondern ein Gemisch mehrerer Protamine darstellen (Kossel).

Aus der Tabelle geht aber ferner hervor, daß es eine große Anzahl von Proteinen gibt, die als einzige Diaminosäure *Arginin* enthalten und frei von Lysin und Histidin sind. Diese Körper werden nach Kossel zur „Salmingruppe" zusammengestellt. Die Zusammengehörigkeit dieser Körper ergibt sich aus dem *quantitativen Verhältnis* zwischen ihren Bausteinen, welches aus der folgenden Tabelle ersichtlich ist.

Molekularverhältnis des Argenins zu den gesamten Bausteinen der Protamine.

Herkunft der Protamine	Arginin	Gesamtzahl der Bausteine
Salmo salar	2	2,89
Oncorhynchus Tschawitscha	2	2,8
Coregonus albus	2	2,86
Clupea harengus	2	3,05
Scomber scombrus	2	2,46
Thynnus thynnus	2	3,1
Esox lucius	2	3,05
Salvelinus Namaycush	2	2,64
Xiphias gladius	2	3,4

Argininstickstoff in Prozenten des Gesamtstickstoffs.

Salmin	87,8; 89,2
Clupein	88,0; 89,1; 88,7; 87,9
Scombrin	88,9; 88,95

Somit ist $^8/_9$ des gesamten Stickstoffs in Form von *Arginin* nachweisbar, der Rest wurde als Alanin, Serin, Valin oder Prolin gefunden. Durch partielle Hydrolyse der Protamine erhält man die den Peptonen entsprechenden *Protone*, und es ergab sich, daß auch in diesen $^8/_9$ des Stickstoffs in Form von Arginin vorkommt. Für den Monoaminosäurestickstoff bleibt also $^1/_9$, d. h. Arginin-N und Monoaminosäuren-N stehen in einem Verhältnis von $^8/_9$ zu $^1/_9 = 8 : 1$. Da das Arginin vier Atome N enthält, eine Monoaminosäure aber nur eins, so folgt daraus, daß im Protonmolekül sowohl als auch in jenen Protaminen auf je *zwei* Argininmoleküle *ein* Molekül einer Monoaminosäure enthalten ist, wie die vorstehende Tabelle zeigt. Nach Kossel haben wir im Protamin Diarginid- oder Polyarginidgruppen anzunehmen. Nun sind beispielsweise im Clupein bisher folgende *Mono*aminosäuren gefunden worden: Alanin, Serin, Prolin und Valin, und Kossel nimmt an, daß im Clupein Komplexe vorkommen, die aus je einer Monoaminosäure und zwei Molekülen Arginin entstehen, also: Diarginylalanin, Diarginylserin, Diarginylprolin und Diarginylvalin. Nach Kossel sind die erwähnten Protone Gemische von Komplexen der genannten Art. Auch bei anderen Protaminen, welche nicht der Salmingruppe angehören und welche

außer dem Arginin noch andere Diaminosäuren enthalten, ist ein analoges Verhältnis gefunden worden: auch im Percin und Sturin ist auf je zwei Diaminosäuren eine Monoaminosäure enthalten.

Nun sind die Protamine durch ihre stark alkalische Reaktion ausgezeichnet, und es war anzunehmen, daß freie Aminogruppen vorhanden sein müßten. Nach van Slyke wirkt salpetrige Säure auf Proteinderivate derart ein, daß die in Peptidbindungen vorhandenen Aminogruppen und ebenso die Aminogruppe des Guanindinkomplexes nicht angegriffen wird, daß hingegen die Aminogruppen von Aminosäuren unter Stickstoffentwicklung quantitativ zersetzt werden (s. S. 218). Kossel und Cameron haben gefunden, daß Salmin und Clupein mit salpetriger Säure keinen Stickstoff entwickeln. Wäre in ihnen eine nicht zum Guanidinkomplexe des Arginins gehörende NH_2-Gruppe frei vorhanden, so hätte sich eine Stickstoffentwicklung einstellen müssen. Da nun wegen des stark basischen Charakters der Protamine in ihnen freie Aminogruppen anzunehmen sind, so können diese nur auf das Vorhandensein von *freien Guanidingruppen* im Argininmolekül zurückgeführt werden.

Dieselben Forscher, die bei dem *lysinfreien* Salmin und Clupein keine Einwirkung der salpetrigen Säure fanden, stellten bei den *lysinhaltigen* Protaminen eine solche fest, und zwar war die entwickelte N-Menge proportional dem Lysingehalte. Mithin ist in diesen Protaminen eine Aminogruppe des Lysins frei.

Daß eine freie Aminogruppe des Guanidinkomplexes im Clupein vorhanden ist, geht auch daraus hervor, daß es, wie schon früher erwähnt (s. S. 268), Kossel und Kennaway gelungen ist, in das Clupein eine Nitrogruppe einzuführen, die, wie das bei der Hydrolyse erhaltene Nitroarginin zeigt, an Stelle eines Aminowasserstoffatoms im Guanidinkomplexe eingetreten ist. Salmin verhält sich ebenso.

Das Vorhandensein von Peptiden im Monoaminosäureanteil der hydrolytischen Spaltungsprodukte des Salmins hat M. Nelson-Gerhardt[1]) durch Formoltitration und Molekulargewichtsbestimmung wahrscheinlich gemacht. Analoge Versuche mit hydrolysiertem Clupein hat R. E. Gross[2]) ausgeführt, der unter den Spaltungsprodukten außer Monoaminosäurepeptiden auch peptidartig verbundene Argininmoleküle, wahrscheinlich Argininanhydrid, feststellte.

2. Die Eigenschaften der Protamine.

Protamine reagieren in wässeriger Lösung stark alkalisch und werden beim Kochen nicht ausgeflockt, sie geben die Biuretreaktion auch ohne Alkalizusatz. Ammoniak fällt die Protamine nicht (Gegensatz zu Histon). Alkaloidreagenzien fällen die Protamine. Ebenso schlagen Neutralsalze (Kochsalz, Ammonsulfat) die Protamine und ihre Salze aus ihren Lösungen nieder, desgleichen Schwermetallsalze, wie Quecksilbernitrat, Sublimat, Goldchlorid und Platinchlorid (nicht Kupfersulfat). Beim Zusammenbringen von nucleinsaurem Natrium und Protaminsalzen entstehen Niederschläge von nucleinsaurem Protamin.

f) Die Histone.

[Literatur s. bei R. Feulgen[3]).]

Ein Histon wurde zuerst von Kossel im Jahre 1884 in den Kernen von Vogelerythrocyten entdeckt und seitdem auch in manchen anderen Kernen

[1]) Nelson-Gerhardt, Mathilde: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 105, S. 265. 1919.

[2]) Gross, R. E.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 120, S. 167. 1922.

[3]) Siehe Fußnote auf S. 275.

(s. unter Nucleoproteiden) sowie in verschiedenen reifen und unreifen Fischspermien gefunden worden.

Die Histone haben hinsichtlich ihrer Zusammensetzung Ähnlichkeit mit den Protaminen, insofern als auch bei ihnen der Gehalt an Diaminosäuren auffallend groß ist, wenn auch bei weitem nicht in dem Maße wie bei den Protaminen. Es gibt auch Übergänge zwischen den Protaminen und Histonen, und es ist beobachtet worden, daß Histone bei der Reifung von Fischspermien in Protamine übergehen. So ist es denn zu verstehen, daß man manchmal im Zweifel sein kann, in welche von den beiden Gruppen ein Protein einzureihen ist.

Die Histone sind wesentlich kompliziertere Körper als die Proteine, sie stellen gleichsam einen Übergang von den typischen Eiweißkörpern zu den Protaminen dar, und damit hängt auch zusammen, daß wir — abgesehen von den Bausteinen, aus denen sie bestehen — über ihre Konstitution nichts Wesentliches wissen, während, wie aus dem vorigen Kapitel zu ersehen, die Erforschung der Protamine bemerkenswerte Fortschritte gemacht hat.

Die Tabelle auf S. 276 zeigt den relativ hohen Gehalt an Diaminosäurestickstoff der Histone.

Die Untersuchung der peptischen Spaltungsprodukte des Histons aus der Thymusdrüse durch K. Felix[1]) hat zu fünf Fraktionen geführt, die alle *verschiedene* Zusammensetzung hatten. Im Gegensatz zu den aus gleichartigen größeren Bruchstücken bestehenden Abbauprodukten der Protamine (Protone s. S. 277) wären demnach die Histone aus *verschiedenartigen* größeren Bruchstücken zusammengesetzt und würden also auch in dieser Beziehung zwischen den Protaminen und den komplizierteren Eiweißstoffen stehen.

Histone kommen in Verbindung mit Nucleinsäuren vor (s. unter Nucleoproteiden); das Globin des Hämoglobins, das von Fr. N. Schulz[2]) als Histon angesprochen wurde, gehört nach Kossel und Pringle[3]) nicht in diese Gruppe.

Allgemein werden Histone *dargestellt*, indem man die Nucleoproteide bzw. die Kerne mit verdünnter Salzsäure extrahiert und die Lösung mit Ammoniak fällt; auch kann sie mit Kochsalz ausgesalzen werden.

Das Gadus-, Lota- und Centrophorushiston, die in der Tabelle (S. 276) zu finden sind, gehören zu den Bestandteilen der reifen Spermatozoen. Von den Histonen unreifer Spermatozoen sind das Scombron der Makrele und das Salmohiston des Lachses, von Miescher „Kernalbuminose" genannt, isoliert. Auch aus den Spermatozoen verschiedener Seeigelarten sind Histone dargestellt worden.

Die Histone und ihre Salze sind in Wasser löslich, das Histon wird aber durch Ammoniak gefällt (im Gegensatz zu Protamin), ganz besonders in Gegenwart von Salzen; denn sowohl freies Histon als auch dessen wasserlösliche Salze werden durch Ammoniumsulfat, Magnesiumsulfat, Natriumchlorid und Natriumcarbonat, sowie durch Alkohol (ohne Denaturierung) gefällt; auch konzentrierte Salpetersäure schlägt die Histone nieder. Neutrale Histon- und Histonsalzlösungen erzeugen in salzarmer Lösung mit Eiweiß (Ovalbumin, Serumalbumin, Serumglobulin, Blutserum) einen Niederschlag (Protamine ebenfalls). Die Alkaloidreagenzien fällen aus salzfreier Lösung schon bei neutraler oder alkalischer Reaktion. Der Niederschlag ist in Alkalien unlöslich (im Gegensatz zu anderen Proteinen). Salzfreie Histonlösungen koagulieren in der Hitze nicht. Beim Kochen in salzreicher Lösung entstehen unvollständige Fällungen, die in

[1]) Felix, K.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 120, S. 94. 1922; Bd. 119, S. 66. 1922.

[2]) Schulz, Fr. N.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 24, S. 473. 1898.

[3]) Kossel, A. u. H. Pringle: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 49, S. 301. 1906.

Säuren wieder löslich sind. Die Histone können mit Säuren Salze bilden. Die Salze der Mineralsäuren sind wasserlöslich; die mancher organischer Säuren (wie Nucleinsäuren) häufig unlöslich. Die Histone geben die Farbenreaktionen der Eiweißkörper, doch ist die Millonsche Reaktion meist schwach und der Schwefel meist nur in Spuren abspaltbar.

g) Die Mucine und Mucoide.

Auch in dieser Proteingruppe herrscht eine große Unsicherheit über die Zugehörigkeit einzelner Körper. Früher rechnete man diese Proteine allgemein zu den „Glykoproteiden", weil in ihnen reichlich Kohlenhydratgruppen vorkommen (s. S. 269). Einige Forscher[1]) benutzen die Bezeichnung „Mucoid" als einen allgemeinen Gruppennamen und teilen die Mucoide ein in:

a) Mucine;
   α) echte Mucine, durch Säuren fällbar;
   β) Paramucine, durch Säuren nicht fällbar.
b) Phosphormucoide.
c) Chondromucoide.

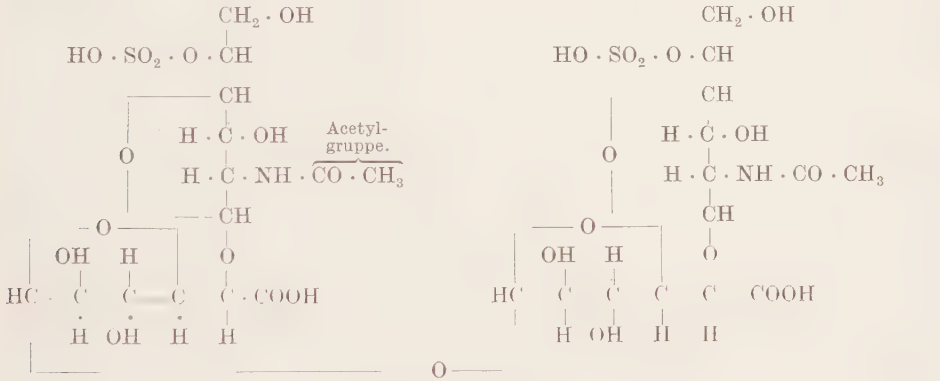
Die meisten Autoren jedoch brauchen den Namen „Mucoid" nur für solche hierher gehörigen Stoffe, welche durch Säuren nicht fällbar sind, im Gegensatz zu den Mucinen, die durch Säuren gefällt werden, eine Einteilung, der wir auch hier folgen werden. Als gemeinsames Merkmal dieser ganzen Gruppe konstatiert man einen verhältnismäßig geringen Stickstoffgehalt und vor allem die Eigentümlichkeit, beim Kochen mit Säuren reduzierende Substanzen zu geben, unter denen in vielen Fällen das *Glucosamin* (Fr. Müller 1901) festgestellt werden konnte. Indessen würde diese Eigentümlichkeit allein nicht genügen, die Mucine und Mucoide in eine besondere Klasse einzuordnen, da auch andere Proteine, z. B. Ovalbumin, Hexosamine enthalten. Äußerlich sind Mucoide und Mucine dadurch ausgezeichnet, daß sie in wässeriger Lösung eine schleimige Konsistenz aufweisen, von welcher Eigentümlichkeit sich ihr Name herleitet. Sie sind in wässeriger Lösung durch Kochen nicht koagulierbar und unterscheiden sich dadurch scharf z. B. vom Ovalbumin. Dennoch haben diese beiden Körper gewisse Ähnlichkeiten insofern, als nach neuen Untersuchungen von Schmiedeberg (s. u.) sich sowohl aus dem Ovalbumin als auch aus Mucin und Mucoiden ein komplizierter Kohlenhydratkomplex, das sog. *Hyaloidin* herausschälen läßt. Immerhin ist die Tatsache der Nichtkoagulierbarkeit der Mucine und Mucoide etwas sehr markantes, und dieser Umstand wird auch zur Trennung vom Eieralbumin und dem im Eierklar ebenfalls vorkommenden Ovomucoid benutzt: Wird die verdünnte Eierklarlösung bei schwach saurer Reaktion gekocht, so flocken das Globulin und Albumin aus und im Filtrat findet sich dann das Ovomucoid (C. Th. Mörner).

Besser definieren ließen sich gewisse Proteine des Knorpels, die ebenfalls den Glykoproteiden angehörten; denn schon im Jahre 1889 wurde von C. Th. Mörner im Knorpel eine eigenartige Substanz angefunden, die *Chondroitinschwefelsäure* genannt wurde und sich durch die Anwesenheit organisch gebundener *Schwefelsäure* auszeichnet. Sie findet sich im Knorpel teils frei, teils als *Chondromucoid* vor, und so kam es, daß man die „Chondromucoide" als eine besondere Klasse der Glykoproteide betrachtete. Die Chondroitinschwefelsäure wurde vor allem von O. Schmiedeberg in älteren Arbeiten und neuerdings von P. A. Levene (s. u.) genauer untersucht. Levene[2]) war es schon im Jahre 1900 aufgefallen,

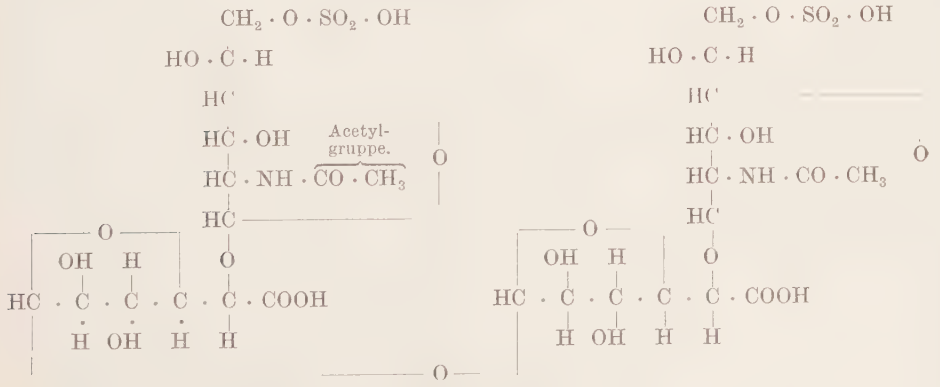
[1]) So F. Röhmann: Biochemie, S. 702. Berlin: Julius Springer 1908.
[2]) Levene, P. A.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 31, S. 395. 1900.

daß auch bei der Spaltung von *Mucinen* ein Teil des Schwefels als *Schwefelsäure* frei werden kann, und neuerdings[1]) ist es ihm geglückt, aus einer Reihe von Mucinen und Mucoiden Komplexe zu isolieren, die ganz analog der Chondroitinschwefelsäure gebaut sind und *Mucoitinschwefelsäure* genannt wurden. Sollten derartige Gruppen sich als charakteristische Bestandteile *aller* Mucine und Mucoide erweisen, so würde damit die Charakterisierung aller hierher gehörigen Proteine einen großen Fortschritt gemacht haben.

Die Mucoitinschwefelsäure unterscheidet sich nach Levene von der Chondroitinschwefelsäure dadurch, daß in der ersteren eine am Stickstoff acetylierte Glykosamingruppe, in der letzteren aber eine (mit der ersteren isomere) acetylierte Lyxohexosamingruppe vorkommt. Das Hexosamin ist mit einem Molekül Schwefelsäure verestert. Außerdem ist noch eine Glucuronsäuregruppe vorhanden, und endlich sind je zwei derartige Komplexe ätherartig verbunden. Danach besteht die Chondroitin- bzw. Mucoitinschwefelsäure gleichsam aus zwei gleichartigen ätherartig verbundenen Komplexen, von denen jeder erstens ein Molekül Glucuronsäure, zweitens ein Molekül eines acetylierten Hexosamins, und zwar entweder Glykosamin oder Lyxohexosamin, und drittens ein Molekül Schwefelsäure enthält, entsprechend dem noch nicht in allen Teilen bewiesenen Schema:



Mucoitinschwefelsäure.



Chondroitinschwefelsäure.

[1]) Levene, P. A. u. J. López-Suárez: Journ. of biol. chem. Bd. 36, S. 105. 1919. — Levene, P. A.: Hexosamines, their Derivates and Mucines and Mucoids. Monographs of the Rockefeller Inst. for Med. Res., New York 1922.

Aus derartigen Komplexen kann man die Schwefelsäure durch milde saure Hydrolyse leicht abspalten, und so wurde schon von Schmiedeberg vor vielen Jahren aus der *Chondroitinschwefelsäure* durch Entfernung der Schwefelsäure das *Chondroitin* dargestellt. Analog erhielt Levene aus der Mucoitinschwefelsäure das schwefelfreie *Mucoitin*. Diese Körper enthalten noch *keine freien* Aminogruppen. Durch eine stärkere Hydrolyse werden auch die Acetylgruppen abgespalten, so daß die Aminogruppen frei werden, und es resultiert unter gleichzeitigem hydrolytischen Zerfall der Moleküle in die beiden Hälften aus dem Chondroitin das sog. *Chondrosin* und aus dem Mucoitin nach Levene das *Mucosin*. Diese Körper sind demnach Disaccharide aus *Glucuronsäure* und dem entsprechenden *Hexosamin*. Das Chondrosin wurde von Levene[1]) synthetisch dargestellt.

In einer ganz anderen Weise hat in seinen letzten Arbeiten O. Schmiedeberg[2]) das Problem der Bindung der Aminozucker zu lösen versucht. Diese Arbeiten sind deswegen so wertvoll, weil hier nicht nur die Gruppe der Mucine und Mucoide berücksichtigt wurde, sondern auch solche Proteine mit umfaßt werden konnten, welche weder zu den Mucinen noch zu den Mucoiden gehören, aber durch ihren Gehalt an Kohlenhydratgruppen ausgezeichnet sind wie das Ovalbumin u. a., und es ist ein großes Verdienst Schmiedebergs, diese so heterogenen Proteine von einem einheitlichen Gesichtspunkt betrachtet zu haben. Schmiedeberg stellte nämlich aus allen möglichen kohlenhydrathaltigen Proteinen Stoffe dar, die er als „Hyaloidin" bezeichnet und welche er als die „biuretfreie" Muttersubstanzen der in den *verschiedensten* Eiweißkörpern (Eieralbumin, Ovomucoid, Fibrin, Ovarialmucoid und Mucine) vorkommende reduzierende Bestandteile ansieht. In unreinem, d. h. die Biuretprobe gebenden, also noch mit Eiweißabkömmlingen verunreinigtem Zustande, waren ähnliche Stoffe schon von verschiedenen Forschern als „tierisches Gummi" oder „tierisches Dextrin" beschrieben worden. Schmiedeberg behandelte z. B. Eieralbumin mit Natronlauge und erhielt mit seinem, auch für die Darstellung von Nucleinsäuren angewandten „Kupfer-Kaliverfahren" das Hyaloidin als Kupferverbindung.

Nach Schmiedeberg sind an dem Aufbau des Hyaloidins zwei Moleküle Glucosamin, zwei Moleküle einer nicht vergärbaren, aber nicht näher definierten Hexose und ein Molekül Essigsäure beteiligt. Die Glucosamingruppen sind ätherartig gebunden. Bei der partiellen Hydrolyse zerfallen die Hyaloidine in *Paramucosin* und *Albamin*. Bei letzterem sind die beiden Glucosamingruppen noch verbunden, aber die beiden Hexosegruppen und die Essigsäure abgetrennt. Das aus Fibrin dargestellte Hyaloidin ist von dem genannten Komplexe verschieden; in ihm kommt *Fructose* vor, anscheinend neben den zwei unbekannten Hexosegruppen, so daß im ganzen drei Hexosemoleküle vorhanden sind.

Der errechnete Gehalt an Hyaloidin schwankt bei den verschiedenen Proteinen von etwa 17—96%. Auf Grund dieser, sich allgemein auf die verschiedensten Proteine erstreckenden Anschauung unterscheidet Schmiedeberg vier Klassen von „Hyaloidineiweißverbindungen":

1. Proteine mit unbekanntem Hyaloidingehalt (Albumine, Globuline, Fibrin).

2. Mucine und Mucoide, welche hyaloidinreich sind und bleischwärzenden Schwefel enthalten.

3. Mucoidine, die aus den unter 2. genannten durch Alkali entstehen; sie enthalten keinen bleischwärzenden Schwefel und geben keine Millonsche Reaktion.

[1]) Levene, P. A.: Journ. of biol. chem. Bd. 31, S. 609. 1917.

[2]) Schmiedeberg, O.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 87, S. 1, 31, 47. 1920.

4. Protomucoidine: sie sind schwefelfrei und enthalten eine stickstoffreiche Eiweißkomponente.

Die Bildung der Chondroitinschwefelsäure führt SCHMIEDEBERG auf einen sekundären Prozeß zurück, wobei durch Oxydation von Hexosegruppen *Glucuronsäure* (die nach SCHMIEDEBERG im Hyaloidin nicht vorgebildet ist) entsteht und schwefelsäureesterartig eintritt.

Die *Mucine* zeichnen sich durch die fadenziehende Beschaffenheit ihrer natürlichen oder mit etwas Alkali hergestellten Lösungen aus. Sie sind fällbar mit Essigsäure und unlöslich in einem Überschuß von Essigsäure. Mucine sind dargestellt worden aus den Sekreten der Mundspeicheldrüsen, aus Sputum, Sehnen, dem Schleim der Luftwege, der Galle, dem Nabelstrang, der Synovialflüssigkeit, der Cornea und aus manchen Ascitesflüssigkeiten, welche schon durch ihre fadenziehende Beschaffenheit die Anwesenheit von Mucin verraten können. Auch die Mucine der Schnecken und der Hüllen von Fisch- und Froscheiern sind untersucht worden (O. HAMMARSTEN). Die elementare Zusammensetzung der verschiedenen Mucine schwankt ziemlich. HAMMARSTEN fand im Mucin der Submaxillarisdrüse

$$C = 48{,}84; \quad H = 6{,}80; \quad N = 12{,}32; \quad S = 0{,}84.$$

Mucoide sind erhalten worden vor allem aus Ovarialcysten (sog. Pseudomucin). Man erhält es nach HAMMARSTEN durch Fällen des fadenziehenden Cysteninhaltes mit Alkohol als faseriges, sich um den Glasstab windendes Gerinnsel. Ein klassisches Mucoid ist ferner das Ovomucoid aus dem Eierklar des Hühnereies. Seine Darstellung und Trennung von dem Albumin und Globulin wurde schon auf S. 280 besprochen; sie beruht auf der Nichtkoagulierbarkeit seiner Lösung beim Kochen. Auch aus Knorpeln (Chondromucoid), Sehnen, entkalkten Knochen usw. sind ähnliche Körper dargestellt worden. Das Chondromucoid unterscheidet sich von anderen Mucoiden wesentlich durch seine Fällbarkeit mit Mineralsäuren. Es ist in Wasser unlöslich, aber löslich in verdünnten Laugen und liefert bei alkalischer Zersetzung Chondroitinschwefelsäure (s. oben), welche Eigentümlichkeit dem Chondromucoid früher eine Sonderstellung eingeräumt hat. Es sei hier aber noch einmal daran erinnert, daß neuerdings aus zahlreichen Mucinen und Mucoiden Körper von ganz ähnlicher Konstitution dargestellt worden sind.

Das Ovomucoid enthält nach verschiedenen Autoren ziemlich übereinstimmend:

$$C = 48{,}85; \quad H = 6{,}92; \quad N = 12{,}46; \quad S = 2{,}22.$$

Bei der elementaren Zusammensetzung der Mucine und Mucoide fällt gegenüber anderen Proteinen ihr verhältnismäßig niedriger Stickstoff- und Kohlenstoffgehalt auf, der auf das Vorkommen von sauerstoffreichen Hexosaminen zurückzuführen ist.

Als *Phosphormucoide* werden mucoidartige Substanzen bezeichnet, die phosphorhaltig sind. So wurde von O. HAMMARSTEN aus der Eiweißdrüse der Schnecken durch Wasser eine mucinähnliche Substanz extrahiert, die aus dem Wasserextrakt mit Essigsäure fällbar war und folgende Zusammensetzung hatte:

$$C = 47{,}0; \quad H = 6{,}8; \quad N = 6{,}1; \quad S = 0{,}62; \quad P = 0{,}47; \quad \text{Asche} = 0{,}998.$$

Da bei der Oxydation dieser Phosphormucoide *Schleimsäure* gefunden wurde, so enthalten sie wahrscheinlich u. a. Galaktose. Ähnliche Körper sind auch aus der Eiweißdrüse der Frösche sowie aus dem von ihr gebildeten Schleim des Froschlaiches erhalten worden.

h) Die Proteinoide (Albuminoide).

Die Proteinoide findet man in solchen histologischen Geweben, welche vorwiegend *mechanische* Funktionen zu erfüllen haben. Zum Teil verleihen sie den Körpern oder bestimmten Geweben der verschiedensten Individuen Halt, weswegen sie auch „Gerüsteiweiße" genannt worden sind, oder sie liefern Bindesubstanzen für Haut nebst anhängenden Gebilden, Knochen, Gefäßwänden usw.

Die Proteinoide werden auch wohl Albuminoide oder Albumoide genannt, und aus dieser Bezeichnung geht hervor, daß man sie früher mehr als „eiweißähnliche" Körper angesehen hat. Nach ihrem Aufbau aus Aminosäuren gehören sie rein chemisch zu den regelrechten Proteinen wie andere Eiweißkörper auch. Sie unterscheiden sich von den gewöhnlichen Proteinen — entsprechend den mechanischen Funktionen, die sie zu erfüllen haben — durch ihre Unlöslichkeit in Wasser und ihre derbe Beschaffenheit, ja manche von ihnen kommen, im Gegensatz zu anderen Eiweißkörpern, in sehr wasserarmem und festem Zustande vor (Keratin). Sie sind häufig unverdaulich.

Wegen ihrer Unlöslichkeit können sie ohne Zersetzung nicht etwa „extrahiert" werden. Sie müssen vielmehr dargestellt werden, indem man versucht, alles andere zu entfernen, meist dadurch, daß man die Substanz mit den verschiedensten Lösungsmitteln und auch mit verdauenden Lösungen behandelt (Extraktionsmethode). Eine solche Darstellungsweise ist chemisch natürlich im hohen Grade unbefriedigend, doch ist eine andere z. Z. nicht möglich. Ob die Protenoide einheitliche Körper sind, ist zweifelhaft.

Die Protenoide werden nach ihrem Vorkommen benannt, man unterscheidet daher:

1. Keratine (Haut, Horn, Haar, Federn, Schildpatt);
2. Elastine (elastische Fasern);
3. Kollagen (leimgebende Substanz der Bindegewebe, Reticulin der Lymphdrüsen);
4. Skelettine (in Schwämmen, Korallen usw.);
5. die Bestandteile der Seide und anderer Gespinste.

Die Protenoide zeichnen sich durch ihren geringen Gehalt an Diaminosäuren und reichliches Vorhandensein von Monoaminosäuren aus. Von diesen kommt das *Glycin* besonders reichlich vor, weswegen man die ganze Gruppe auch wohl *Glycinamine* genannt hat.

1. Die Keratine.

Die Keratine sind unlöslich in Wasser, verdünnten Säuren und Alkalien und gegen Verdauungsfermente sehr resistent. Sie enthalten sehr viel Cystin, so daß man Haare zur präparativen Darstellung des Cystins benutzt. Man gewinnt die Keratine, indem man die Gewebe durch peptische und tryptische Verdauung von anderen Proteinen befreit und die ungelöst bleibende Masse hinterher noch mit verdünnten Alkalien, Säuren, Wasser, Alkohol und Äther extrahiert. Keratin kommt reichlich vor in der Oberhaut, vor allem in den Anhangsgebilden der Haut, wie Haaren, Wolle, Federn, Nägeln, Hufen, Hörnern, Geweihen, den Barten des Walfisches, dem Panzer der Schildkröten (Schildpatt) usw. Auch die Eihäute von Eiern enthalten keratinähnliche Proteine. Die Membrana testacea der Hühnereier stellt ein erstarrtes Drüsensekret der Eileiter des Huhnes dar und enthält das sog. *Ovokeratin*, das sich allerdings von den anderen Keratinen durch das Fehlen von Cystin und die geringere Widerstandsfähigkeit gegen Pepsinsalzsäure unterscheidet. In der Scheide der markhaltigen

Nerven kommt das *Neurokeratin* vor und in der hornartigen Substanz, welche den Vogelmagen auskleidet, das *Koilin*.

Als elementare Zusammensetzung verschiedener Keratine wurde gefunden:

	C	H	N	S	O
Haare	50,65	6,36	17,14	5,00	20,85
Nägel	51,00	6,94	17,51	2,80	21,85
Horn	50,89	6,94	—	3,30	—
Schildpatt	54,89	6,56	16,77	2,22	19,56
Schalenhaut des Hühnereies	49,78	6,94	16,43	4,25	22,00
Hülle des Eies von Bombyx mori	47,27	6,71	16,93	3,67	24,72
Neurokeratin	56,1—58,4	7,3—8,0	14,5—14,3	1,6—2,24	—

2. Die Elastine.

Die Elastine bilden die Grundsubstanz der elastischen Gewebe. Elastin erhält man z. B. aus dem Lig. nuchae großer Schlachttiere oder der Wand der großen Arterien als Rückstand nach Extraktion mit Kalkwasser, verdünnter Essigsäure, Salzsäure, Natronlauge, Wasser, Alkohol und Äther. Elastin ist unlöslich in Wasser und wird durch Trypsin und Pepsin langsam verdaut. Elementare Zusammensetzung:

	C	H	N	S
Lig. nuchae	54,32	6,99	16,75	0,27
Aorta	53,94	7,03	16,67	0,38

3. Die Kollagene und Reticuline.

Das Kollagen ist die „leimgebende Substanz", d. h. es wird beim Kochen mit Wasser zu *Leim*, der in reinem Zustande die *Gelatine* darstellt. Kollagen bildet die Hauptgrundsubstanz der Bindegewebsfibrillen und findet sich in Sehnen, Fascien, Bändern, Knorpeln, Knochen, in der Cornea, in Fischschuppen u. a. Zur Darstellung behandelt man Sehnen mit Kalkwasser, verdünnten Laugen und löst andere Proteine durch Trypsinverdauung heraus. Kollagen ist unlöslich in Wasser und Salzlösungen, verdünnten Säuren und Laugen, löst sich aber beim anhaltenden Kochen mit Wasser zu Leim, der beim Abkühlen zu einer Gallerte erstarrt. Die Fibrillen des Bindegewebes sind in *Trypsin* unlöslich. Nach Erwärmen mit verdünnter Salzsäure auf 70° aber werden sie auch in Trypsin löslich. Hierdurch unterscheiden sich die Bindegewebsfibrillen von den elastischen Fasern, welch letztere ohne weiteres, wenn auch langsam, von Trypsin verdaut werden.

Der Leim (Glutin) wird technisch aus bindegewebshaltigem Material dargestellt, wie Haut, Sehnen, Knochen usw. Fischleim wird aus Fischabfällen gewonnen, die Hausenblase aus der inneren Haut der Schwimmblase von Hausen und Stör. Leim quillt in Wasser auf, schmilzt beim Erwärmen und erstarrt wieder beim Abkühlen. Der Schmelzpunkt liegt bei etwa 26—29°, der Erstarrungspunkt bei etwa 18—25°. Längeres Kochen setzt die Gelatinierfähigkeit herab.

Die elementare Zusammensetzung von Kollagen und Leim ist etwa die folgende:

	C	H	N	S
Kollagen	50,72	6,47	17,86	—
Käufliche Gelatine, aschefrei	51,45	7,08	18,18	0,43
Glutin aus Sehnen	50,90	6,80	18,3	0,4—0,5

Kollagen und Leim enthalten wenig Cystin, kein Tyrosin und kein Tryptophan.

Verwandt mit dem Kollagen ist das sog. *Reticulin* (Siegfried). Es bildet die Grundsubstanz des retikulären Gewebes der Lymphdrüsen und kommt auch in der Darmserosa, in Leber, Milz und anderen adenoiden Drüsen vor. Es wird nach der Extraktionsmethode gewonnen und stellt als Rückstand eine strähnige Masse dar, die beim Kochen in *Leim* übergeht.

Die elementare Zusammensetzung ist:

C = 52,88; H = 6,97; N = 15,63; S = 1,88; P = 0,34; Asche 2,27.

Überraschend ist der Phosphorgehalt. Ob das Reticulin ein einheitlicher Körper ist, erscheint zweifelhaft. Das Reticulin enthält kein Tyrosin.

4. Die Skelettine.

Die Skelettine (Krukenberg) bilden die Grundsubstanz verschiedener Avertebraten.

Das **Spongin** ist die Gerüstsubstanz der Schwämme und wird mit der Extraktionsmethode aus Badeschwämmen als Rückstand gewonnen. Die elementare Zusammensetzung ist etwa:

C 48,51; H 6,3; N 14,79; S 0,73; J 1,5.

Spongin zeichnet sich also durch seinen Jodgehalt aus, der auf das Vorkommen von Dijodtyrosin (s. S. 230) zurückzuführen ist.

Die **Corneine** gehören zu den Substanzen, welche die Achsenskelette von Korallen bilden. So ist aus Gorgonia Cavolini das *Gorgonin* dargestellt worden. Es ist wie das Spongin durch seinen Jodgehalt ausgezeichnet, der hier sogar auffallend groß ist und gleichfalls auf das Vorhandensein von Dijodtyrosin zurückzuführen ist. Auch kommt Chlor, in anderen Corneinen auch Brom organisch gebunden vor.

Die elementare Zusammensetzung des Gorgonins lautet:

C = 49,4; H = 6,8; N = 17,2; J = 7,8; Cl = 2,2.

Die **Conchioline** bilden die organische Grundsubstanz der Muschelschalen. Man stellt sie dar, indem man die Muscheln mit verdünnter Salzsäure entkalkt und die zurückgebliebene Substanz mit Pepsin, Trypsin und verschiedenen Lösungsmitteln behandelt. Die elementare Zusammensetzung des Conchiolins ist:

Conchiolin	C	H	N	S
Aus Schale von Pinna nobilis .	52,87	6,54	16,6	0,85
Aus Schale von Mytilus edulis .	52,3	7,6	16,4	0,65

5. Die Bestandteile der Seide.

In weitestem Sinne gehören hierher die Gespinste zahlreicher Avertebraten, vor allem aber die der Seidenraupen (Bombyx mori). Aus den Spinndrüsen sondert sich ein eiweißreiches Sekret ab, das nach dem Austritt zum Seidenfaden erstarrt. Der Seidenfaden des Kokons enthält zwei verschiedene Substanzen. Kocht man den Kokon mit Wasser, so wird eine leimartige Substanz (Seidenleim oder Sericin) extrahiert, während das Seidenfibroin zurückbleibt. Elementare Zusammensetzung:

	C	H	N	O
Seidenleim	44,32	6,18	18,30	—
Seidenfibroin	48,3—49,9	6,4—6,9	17,6—19,2	24,1—26,7

Das Seidenfibroin enthält vorwiegend niedere aliphatische Aminosäuren und viel Tyrosin.

Der Byssus, der sich in Form von glänzenden Fäden im Fußdrüsensekret mancher Muscheln findet, hat große Ähnlichkeit mit der Seide (ABDERHALDEN).

II. Die Proteide.

a) Die Chromoproteide.

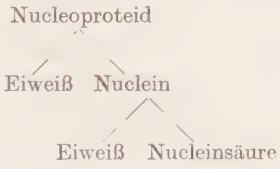
Diese werden an anderen Stellen in diesem Handbuche abgehandelt.

b) Die Nucleoproteide.

[Literatur s. bei R. FEULGEN[1]).]

1. Allgemeines über Nucleoproteide.

Extrahiert man eine kernhaltige Substanz vorsichtig mit Wasser oder Salzlösung und säuert das Filtrat mit Essigsäure an, so erhält man in vielen Fällen einen weißen, flockigen Niederschlag, der eine Verbindung von Nucleinsäure und Eiweiß ist. Ein solcher Stoff pflegt in verdünnten Laugen und Salzlösungen löslich zu sein und scheidet sich beim Ansäuern mit Essigsäure wieder ab. Der Körper ist ein *Nucleoproteid*. Das Nucleoproteid verliert durch Behandlung mit Pepsinsalzsäure *einen Teil* seines Eiweißes, das abgebaut wird und in Lösung geht, während das eiweißärmere, aber phosphorreichere *Nuclein* ungelöst zurückbleibt. Dieses Verhalten hat zu dem bekannten Schema geführt:



Über die Eiweißkomponente ist häufig nicht viel bekannt, in einzelnen Fällen jedoch ist sie ein *Protamin* oder *Histon*, über welche Körper früher gesprochen worden ist. Nucleoproteide und Nucleine sind aus den verschiedensten Organen der verschiedensten Tiere und Pflanzen dargestellt worden; genauer untersucht sind aber nur verhältnismäßig wenige, nämlich die Nucleinstoffe aus Fischspermien, aus Hefe, aus Kernen kernhaltiger Erythrocyten, aus Lymphocyten bzw. lymphatischen Organen, insbesondere aus der Thymusdrüse des Kalbes und aus der Pankreasdrüse von Rindern.

Die Angabe der verschiedensten Autoren über ein und dieselbe Eiweißverbindung weichen häufig außergewöhnlich stark voneinander ab, und eine annähernde Übereinstimmung ist nur unter genauester Innehaltung der von dem betreffenden Autor angegebenen Darstellung zu erzielen, ein Umstand, der wiederholt berechtigte Zweifel hat auftauchen lassen, ob Nucleoproteide oder Nucleine überhaupt Individuen im Sinne einheitlicher chemischer Körper sind. Ganz besonders muß die Darstellungsweise für viele Nucleoproteide auffallen, bei der das zerkleinerte Organ viele Stunden, oft mehrere Tage lang mit Wasser „extrahiert" werden muß und man sich des Eindrucks nicht erwehren kann, daß hier fermentative Veränderungen Platz gegriffen haben (SCHITTENHELM und BRAHM, STEUDEL, FEULGEN). In der Tat ist bekannt, daß in den verschiedensten

[1]) FEULGEN, R.: Chemie und Physiologie der Nucleinstoffe. Bd. V aus A. KANITZ: Die Biochemie in Einzeldarstellungen. Berlin: Gebr. Borntraeger 1923.

Organen Nucleasen vorkommen, welche das Nucleinsäuremolekül unter Bildung undefinierbarer Zersetzungsprodukte aufspaltet. Nach Ansicht des Verfassers ist die Extraktion vieler Autoren gar kein physikalisches Auslaugen, sondern ein fermentativer Prozeß unter Bildung löslicher Abbauprodukte. Nach seiner Anschauung ist auch die Extraktion eines „Nucleohistons" aus der Thymusdrüse wahrscheinlich nicht möglich, weil die Nucleinsäure in der Thymusdrüse, an Eiweiß gebunden, zwar in quellungsfähigem, aber nicht in wasserlöslichem Zustande vorkommt. Dies steht im Einklang mit der Tatsache, daß die Kerne kernhaltiger Erythrocyten, die aus einer Verbindung von Nucleinsäure mit Histon par excellence bestehen, in Wasser zwar quellbar, aber nicht löslich sind. Offenbar kommen in den kernhaltigen roten Blutkörperchen die erwähnten abbauenden Fermente nicht oder nur in geringer Menge vor.

Nun ist ganz allgemein und abgesehen von den erwähnten Zersetzungsmöglichkeiten von verschiedenen Forschern eingewendet worden, daß Nucleoproteide gar nicht als Körper sui generis existierten, daß sie vielmehr Kunstprodukte der Darstellungsmethoden seien. In der Erkenntnis nämlich, daß Lösungen von nucleinsaurem Natrium, besonders bei *saurer* Reaktion, mit Eiweiß Fällungen von unlöslichem nucleinsauren Eiweiß geben, kann man sich vorstellen, daß man bei der Extraktion etwa nucleinsaures Natrium *neben* Eiweiß extrahiert und daß beim Ansäuern mit Essigsäure (das übliche Verfahren zur Ausflockung von Nucleoproteiden) ein Niederschlag von künstlichem nucleinsauren Eiweiß entstehen müßte. Indessen zeigen besonders die proteidähnlichen Körper aus der Thymusdrüse ein Verhalten, das eine *organische* Bindung vermuten lassen könnte, insofern, als aus dem Nucleohiston nur *ein Teil* des Eiweißes mit verdünnter Salzsäure leicht extrahierbar ist, so daß man dabei zu einem Körper gelangt, der zwar weniger Eiweiß enthält (Nuclein), dafür dieses aber in festerer Bindung, und derartige Erwägungen hatten auch zu dem auf S. 287 dargestellten Schema geführt. Nun hat aber Steudel[1]) durch doppelte Umsetzung von thymonucleinsaurem Natrium und Histonsulfat eine Verbindung erhalten, die nach ihrer Darstellung ganz zweifellos ein *Salz* war, die aber jenes Verhalten zu verdünnter Salzsäure ebenso zeigte wie das aus der Thymusdrüse isolierte Histon. Aus diesem Versuche geht hervor, daß die anscheinend festere Bindung eines Teiles des Eiweißes gar nicht gegen die Annahme einer einfachen Salzstruktur spricht.

Mit diesen und ähnlichen Versuchen ist aber natürlich noch nicht die Frage gelöst, in welcher Bindung denn eigentlich Eiweiß- und Nucleinsäurekomponenten im *Zellkern* vorkommen. Dieses Problem ist zur Zeit noch ganz unaufgeklärt, es wäre aber durchaus denkbar, daß genuin eine *organische* Bindung der Nucleinsäure an Eiweiß oder einem anderen Körper vorhanden ist, die bei den Darstellungsmethoden gesprengt wird.

Steht man auf dem Standpunkt, daß die durch Fällung aus Extrakten darstellbaren Eiweißverbindungen von Nucleinsäuren nichts weiter sind als künstliche Salze, so muß man auch annehmen, daß ihre Zusammensetzung von vielen äußeren Faktoren bei der Darstellung, besonders von der Wasserstoffionenkonzentration, abhängt, und daraus folgt, daß sie keine Individuen im chemischen Sinne sind. Man müßte also eigentlich die ganze Gruppe der Nucleine und Nucleoproteide fallen lassen. Aus praktischen Gründen wird dies wohl kaum zu empfehlen sein. Die Nucleoproteide und Nucleine sind nämlich häufig sehr markante Körper und stellen außerdem oft wertvolle Ausgangsstoffe zur Dar-

[1]) Steudel, H.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 90, S. 292. 1914. — Steudel, H. u. E. Peiser: Ebenda Bd. 122, S. 298. 1922.

stellung der Nucleinsäuren oder des Eiweißpaarlings (Histon) dar. Allerdings wäre es dann häufig zweckmäßig, diejenige Fällungsmethode zu wählen, welche für die zu isolierende Komponente die günstigste Ausbeute liefert (unter Umständen Alkoholfällung), während bisher von den Forschern meist solche Fällungsmethoden bevorzugt wurden, welche das Nucleoproteid möglichst „rein" liefern, ein nach Ansicht des Verfassers vergebliches Bemühen.

Zahlreich sind die Nucleoproteide, die nur sehr mangelhaft charakterisiert sind. Manche Autoren begnügen sich damit, daß sie in der Hydrolysenflüssigkeit Phosphorsäure nachweisen und nach dem Übersättigen mit Ammoniak mittels ammoniakalischer Silberlösung einen Niederschlag erzielen können, den sie auf Purinbasen deuten. Mit Sicherheit kann man als Nucleoproteid oder Nuclein einen Körper aber nur dann ansprechen, wenn man als eine Komponente eine *Nucleinsäure* nachgewisen hat. Neuerdings hat Steudel[1]) gezeigt, daß man aus Trockenhefe die Nucleinsäure auch ohne Eiweiß extrahieren kann und daß damit in der Hefezelle die Nucleinsäure *frei* vorkommt und nicht an Eiweiß gebunden. Damit fallen wohl Nucleoproteide, deren Nucleinsäurekomponente *pentosehaltig* ist, überhaupt weg, und es bleiben lediglich solche Proteide bestehen, deren Nucleinsäure zum Typus der *Thymonucleinsäure* gehört.

Wir sind nun imstande, derartige Körper auf Grund einer für die Thymonucleinsäurekomponente charakteristischen Reaktion mikrochemisch und vor allem mikroskopisch-chemisch nachzuweisen. Dieses Verfahren beruht auf der Beobachtung, daß, wenn durch milde saure Hydrolyse aus der Thymonucleinsäure die Purinkörper abgespalten werden, die freigewordenen reduzierenden Gruppen die Eigentümlichkeit haben, sich mit der an sich farblosen bzw. schwach gelb gefärbten fuchsinschwefligen Säure zu einem violetten Farbstoff zu verbinden (Aldehydreaktion Feulgen). „Zucker" geben diese Reaktionen nicht, da sie bei saurer Reaktion in ihrer tautomeren Zykloform reagieren. Pentosehaltige Nucleinsäuren (Hefenucleinsäure, Guanylsäure, Inosinsäure) geben diese „Nuclealreaktion" nicht, da ihr Kohlenhydrat ein „Zucker" (d-Ribose) ist. Die Nuclealreaktion gestattet also eine Erkennung der Thymonucleinsäure und ihre Unterscheidung von ihren pentosehaltigen Verwandten. Allgemein werden Nucleinsäuren, welche die Nuclealreaktion geben, Nuclealkörper genannt. Präparativ bekannt ist bisher nur die zu dieser Gruppe gehörende *Thymonucleinsäure*.

Taucht man ein thymonucleinsäurehaltiges mikroskopisches Präparat in die fuchsinschweflige Säure, so ist keine Veranlassung für die Entstehung eines Farbstoffs gegeben, das Präparat bleibt also farblos. Wird das Präparat zuvor aber einer milden sauren Hydrolyse unterworfen (durch 4 Minuten langes Eintauchen in n-Salzsäure bei 60°), so werden aus der Thymonucleinsäure die Purinkörper abgespalten, was sehr viel leichter erfolgt als die Auflösung der Kerne als morphologische Gebilde. Die reaktionsfähigen Aldehydgruppen werden hierdurch frei, befinden sich aber noch mit dem Nucleinsäurerest im Kern als gequollene, aber unlösliche Masse. Taucht man das so vorbehandelte Präparat nunmehr in die fuchsinschweflige Säure, so verbindet sich das wirksame Prinzip dieses Reagenzes mit den Aldehydgruppen zu einem intensiven Farbstoff, und es entsteht eine prächtige, elektive *Kernfärbung* [Nuclealfärbung[2])], während

[1]) Steudel, H. u. T. Takahata: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 133, S. 165. 1924.

[2]) Feulgen, R. u. H. Rossenbeck: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 135, S. 203. 1924. — Feulgen, R. u. K. Voit: Ebenda Bd. 135, S. 249. 1924; Bd. 136, S. 57. 1924. — Feulgen-Brauns, F.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 203, S. 415. 1924. Die Methodik ist ausführlich dargestellt in E. Abderhalden, Handb. d. biolog. Arbeitsmethoden (Berlin, Urban u. Schwarzenberg).

nach Behandlung des partiell hydrolysierten mikroskopischen Präparates mit Phenylhydrazin die fuchsinschweflige Säure ohne Einfluß bleibt. Taucht man ein partiell hydrolysiertes mikroskopisches Präparat in Silberlösung, so macht sich auch die Reduktionskraft des Nucleinsäurerestes geltend, indem sich im Kerne braunes kolloides Silber niederschlägt. Worauf die Nuclealfärbung beruht, ist z. Z. noch nicht sicher bekannt, da wir über die „Kohlenhydratgruppen" der Thymonucleinsäure noch zu wenig wissen; doch kann mit Sicherheit gesagt werden, daß sie nicht auf eine Bildung von Furfurol[1]) oder Oxymethylfurfurol[2]) zurückzuführen ist. Sie gestattet in einfachster Weise eine „vergleichende Biochemie" der Zellkerne. Es hat sich dabei gezeigt, daß eine Einteilung in pflanzliche und tierische Nucleinsäuren unrichtig ist, da auch pflanzliche Kerne nucleal gefunden wurden, ja sogar in Bakterien sind Nuclealkörper nachgewiesen worden (K. Voit[3]).

Allgemein stellen Nucleoproteide weiße amorphe Stoffe dar, die sauer reagieren, in organischen Lösungsmitteln ganz unlöslich sind, die sich häufig in Wasser, leichter in Salzlösungen, noch leichter in Lösungen von Natriumacetat und am leichtesten in verdünnten Laugen lösen und durch Essigsäure wieder gefällt werden. Durch Hitze werden sie meist denaturiert. Calciumchlorid fällt in bestimmter Konzentration, im Überschuß sind die Niederschläge häufig wieder löslich. Die meisten Nucleoproteide drehen die Ebene des polarisierten Lichtes nach rechts. Die Drehung ist bei den einzelnen Nucleoproteiden verschieden. Da aber die spezifischen Drehungen von sämtlichen Verbindungen und Derivaten der Nucleinsäuren außerordentlich abhängig sind von der Wasserstoffionenkonzentration, so ist mit den von den Autoren angegebenen Werten meist nicht viel anzufangen.

Die Nucleine sind ebenfalls amorphe pulverige, farblose Substanzen, die in Wasser, verdünnten Säuren und organischen Lösungsmitteln unlöslich, in verdünnten Alkalilaugen dagegen leicht löslich sind. Sie enthalten viel mehr Phosphor (5% und mehr) als die Nucleoproteide. Nucleine können durch Verdauung der Nucleoproteide mit Pepsinsalzsäure oder auch durch einfache Behandlung mit Salzsäure gewonnen werden. Auch beim Extrahieren von kernhaltigen Substanzen mit verdünnten *Laugen* und Ansäuern des Auszuges erhält man Nucleine. Nucleine sind in allen Fällen Kunstprodukte.

2. Eiweißverbindungen von Nucleinsäuren aus Lymphocyten bzw. lymphatischen Organen (Thymusdrüse).

Durch Kolieren einer wässerigen Suspension von zerhackter Thymusdrüsensubstanz erhält man reichlich Lymphocyten, und durch Fällen mit Essigsäure aus dem wässerigen kalten Extrakt dieser Lymphocyten gewinnt man das Nucleohiston (Lilienfeld). Die Angaben der verschiedensten Autoren über diesen Körper weichen sehr voneinander ab. Das Nucleohiston hat etwa folgende Zusammensetzung:

$$C = 48{,}8; \quad H = 7{,}03; \quad N = 18{,}37; \quad S = 0{,}51; \quad P = 3{,}7.$$

Extrahiert man Nucleohiston mit 0,8 proz. Salzsäure, so geht das *Histon* (s. dieses) in Lösung, während ein Nuclein zurückbleibt.

[1]) Feulgen, R. u. K. Voit: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 137, S. 272. 1921.
[2]) Feulgen, R. u. K. Imhäuser: ebenda Bd. 148, S. 1. 1925.
[3]) Voit, K.: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 47, S. 183. 1925.

3. Eiweißverbindungen von Nucleinsäuren aus Pankreas nach O. Hammarsten.

O. Hammarsten unterscheidet zwei derartige Körper, die er mit α- und β-Nucleoproteid bezeichnet. Den ersteren erhält man durch Extraktion zerkleinerter Pankreasdrüsensubstanz vom Rinde mit physiologischer Kochsalzlösung bei gewöhnlicher Temperatur und Fällen mittels Essigsäure. Er ist sehr eiweißreich und P-arm. Zusammensetzung des α-Proteids:

C = 51,35; H = 6,81; N = 17,82; P = 1,67; S = 1,29; Fe = 0,13.

Beim Kochen verliert eine Lösung von α-Proteid einen Teil des Eiweißes durch Koagulation, und die Lösung enthält das viel eiweißärmere β-Proteid, das durch Fällen mit Essigsäure oder Alkohol gewonnen werden kann. Denselben Körper erhält man direkt aus den Pankreasdrüsen durch Auskochen mit Wasser und Fällen mit Essigsäure oder Alkohol.

Die besprochenen Pankreasproteide enthalten als Nucleinsäurekomponente die Guanylnucleinsäure (Feulgen), welch letztere bei alkalischer Hydrolyse in die pentosehaltige Guanylsäure und eine Nucleinsäure vom Typus der Thymonucleinsäure (Nuclealkörper) zerfällt.

4. Eiweißverbindungen von Nucleinsäuren aus anderen Organen.

Aus zahlreichen Organen, wie Gehirn, Nebennieren, Leber, Schilddrüse, Lymphdrüsen, Knochenmark, Milz, weißen Blutkörperchen, Sarkomen, Muskeln, Milchdrüse usw., sind Nucleoproteide dargestellt worden.

In einem gewissen Gegensatze zu den besprochenen Proteiden, die durch physiologische NaCl-Lösung oder Wasser (mit der Gefahr einer fermentativen Veränderung!) aus den kernhaltigen Organen extrahiert werden können, steht eine Gruppe von anderen Eiweißverbindungen, die in Wasser und verdünnten Salzlösungen unlöslich sind. Es sind dies die Eiweißverbindungen von Nucleinsäuren in den Kernen kernhaltiger roter Blutkörperchen und in Spermatozoenköpfen. Der Gegensatz ist ein rein äußerlicher (präparativer) und vielleicht nur ein scheinbarer, wenn man der Bemerkung auf S. 287 gedenkt, daß die aus *Organen* mit Wasser extrahierten Körper wahrscheinlich durch Fermente sekundär verändert worden sind und daß die wirklich genuinen Stoffe in Wasser zwar quellbar, vielleicht aber nicht löslich sind.

5. Eiweißverbindungen von Nucleinsäuren aus Vogelbluterythrocyten.

Wegen der Unlöslichkeit des Proteids der Vogelblutkörperchen stellt man dieses nicht durch Extrahieren mit Lösungsmitteln dar, sondern gewinnt es dadurch, daß man die Kerne als *solche* isoliert. Dies geschieht nach der Methode von F. Hoppe-Seyler durch Suspendieren eines abzentrifugierten und mit physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschenen Blutkörperchenbreies in Wasser, wobei die Blutkörperchen aus osmotischen Gründen der Hämolyse anheimfallen und der rote Blutfarbstoff in das Wasser übergeht. Durch Zentrifugieren, am besten nach Schrumpfung der Kerne durch Zusatz von Kochsalz nach der Methode von Plenge und Ackermann, und wiederholtes Auswaschen kann man die Kerne und die Stromata völlig von dem Blutfarbstoff befreien. Die Kernsubstanz enthält etwa 17,2% N und 3,39% P.

Bei der Extraktion der Kernsubstanz mit verdünnter Salzsäure geht in diese das Histon über (Kossel), das mit Ammoniak gefällt werden kann (s. unter Histone).

6. Eiweißverbindungen von Nucleinsäuren aus Spermatozoenköpfen.

Ein ähnliches Verhalten gegenüber Wasser wie die Kerne kernhaltiger Erythrocyten zeigen die Köpfe der Spermatozoen. Insbesondere kommen zur präparativen Darstellung die Fischspermien in Frage, da diese leicht in größeren Mengen zu gewinnen sind. Nach Miescher besteht die aus geschlechtsreifen männlichen Fischen nach den Regeln der Fischereizucht durch einfaches Abstreifen gewonnene Samenflüssigkeit (Fischmilch) im wesentlichen aus Spermatozoen, die in einer wässerigen Salzlösung suspendiert sind. Keine akzessorischen Drüsen mengen ihre Produkte dem Sekret der Testikel bei. Suspendiert man die abzentrifugierten Spermatozoen in Wasser, so werden die cytoplasmatischen Anteile aufgelöst, während die den Zellkernen entsprechenden Spermatozoenköpfe anscheinend unversehrt bleiben. Statt eigentlicher Fischmilch kann man auch in Wasser suspendierte und zerteilte Hodensubstanz von geschlechtsreifen Fischen (z. B. Heringen) benutzen. Durch öfteres Auswaschen mit Wasser unter Zentrifugieren befreit man die Köpfe vollständig von wasserlöslichen Stoffen.

Die Spermatozoenköpfe stellen nach Miescher im wesentlichen nucleinsaures Protamin dar. Durch Extraktion mit verdünnter Salzsäure erhält man aus ihnen die Protamine.

Mechanik der Nahrungsaufnahme und Nahrungsbeförderung.

Kaubewegungen und Bissenbildung.

Von

H. Bluntschli und R. Winkler

Frankfurt a. M.

Mit 22 Abbildungen.

Zusammenfassende Darstellungen.

Angle, Edw. H.: Die Okklusionsanomalien der Zähne. Autor. Übersetzung. Berlin: Herm. Meusser 1913. — Bonwill, William G. A.: The geometrical and mechanical laws of the articulation of the human teeth. The american System of Dentistry 1887. — Bonwill, W. G. A.: The scientific articulation of the human teeth as founded on geometrical, mathematical and mechanical laws. Items of Interest. 1899. — Braus, Hermann: Anatomie des Menschen. Bd. I u. II. Berlin: Julius Springer 1921 u. 1924. — Fick, Rudolf: Handb. d. Anat. u. Mechan. d. Gelenke. 2. Teil. Allgemeine Gelenk- und Muskelmechanik. Jena: Fischer 1910, und 3. Teil. Spezielle Gelenk- und Muskelmechanik. Jena: Fischer 1911. — Franke, Gustav: Über Wachstum und Verbildung des Kiefers und der Nasenscheidewand usw. Leipzig: Kabitzsch 1921. — Gysi, Alfred: Beitrag zum Artikulationsproblem. Berlin: August Hirschwald 1908. — Martin, Rudolf: Lehrb. d. Anthropologie. Jena: Fischer 1914. — Müller, Max: Grundlagen und Aufbau des Artikulationsproblems. Leipzig: Klinkhardt 1925. — Strasser, H.: Lehrb. d. Muskel- u. Gelenkmechanik. Bd. II: Spezieller Teil. Berlin: Julius Springer 1913. — Turner, Charles R.: The human dental mechanism; its structure, functions and relations. American Textbook of prosth. Dentistry. 3. Aufl. Philadelphia: Lea 1907. — Wallace, I. Sim.: The Physiology of mastication and kindred Studies. London: Churchill 1903. — Wetzel, Georg: Lehrb. d. Anat. f. Zahnärzte u. Studierende d. Zahnheilkunde. Jena: Fischer 1914.

1. Die Werkzeuge.

a) Allgemeines.

Nach dem Eingeweiderohr, das den ganzen Körper durchzieht, führt in früher Embryonalzeit zunächst nur ein Eingang, die Mundbucht. Fortsatzbildungen des Weichkopfes umranden sie und geben später die Begrenzungen der Mundspalte und der Nasenlöcher ab. Die Mundbucht selbst bildet nach dem Durchbruch der Rachenhaut mit dem obersten Abschnitt des Eingeweiderohres die sog. Kopfdarmhöhle. Diese zerlegt sich in der Folge mit dem Auftreten des Gaumens in drei Bestandteile. Die beiden vorderen liegen etagenartig übereinander (Mund- und Nasenhöhle), die hintere ist der ungeteilte Rest der Kopfdarmhöhle, jetzt Schlundkopfhöhle genannt.

Überall kleidet eine kontinuierliche *Schleimhautlage* diese Räume aus, wogegen die äußeren Wandungen viel stärker verschiedenartig sich verhalten. In der Nasenhöhle fügt sich die Schleimhaut unmittelbar der knöchernen und knorpligen Außenwand an. Ganz anders im Bereich der *Mundhöhle*. Hier ist die direkte Auflagerung der Schleimhaut auf Skeletteile nur an den Alveolar-

rändern der Kiefer (im Zahnfleisch) und in den vorderen zwei Dritteln des Mundhöhlendaches am harten Gaumen gegeben. Im übrigen bilden muskuläre Einrichtungen die Schleimhautunterlage. So am weichen Gaumen, am Mundhöhlenboden in dem großen Muskelstock der Zunge, so auch nach außen von den Kieferrändern in den Lippen und Wangen, welche die Vorhöhle umschließen.

Bildungen der Schleimhaut des Mundes sind einerseits die Speicheldrüsen, andererseits die Zähne. Auch nach der letzteren Durchbruch aus den Kiefern läuft zwischen ihnen in schmalen Zahnfleischbrücken die Schleimhaut der Haupthöhle in jene des Vestibulum durch. Ebenso besteht hinter den Zahnreihen ein ausgedehnter Zusammenhang. Hier schlägt sich die Vestibulumauskleidung in die frontal gestellte Hinterwand des Cavum oris über, welche mit dem weichen Gaumen wie ein Vorhang die Rachenenge über dem Zungengrund umgibt. Seitlich liegt in diesem Apparat jederseits ein bei geöffnetem Mund hinter den unteren Weisheitszähnen leicht durchfühlbarer Strang, die Raphe pterygomandibularis, welche sich vom Hacken des Flügelfortsatzes am Keilbein zum Hinterende der Buccinatorkante am Unterkiefer herüberspannt. Sie ist wichtig als Angriffspunkt einerseits für Teile des Wangenmuskels als auch für eine Partie des oberen Schlundconstrictors. Erst nach innen von den beiden Raphae liegt der weiche Gaumen mit seinen Seitenfalten.

Sowohl die Nasen- als die Mundhöhle öffnen sich von vorn her in den *Pharynx*, dessen Schleimhautumkleidung durch einen kräftigen zweischichtigen Muskelmantel gebildet wird. Nur im obersten Teil, im Anschluß an die Schädelbasis fehlt streckenweise ein solcher. Ohne im einzelnen auf die feinere Anordnung der Pharynxmuskulatur einzugehen, können wir die Innenlage derselben als Hebersystem, die Außenschicht als Verengerergruppe bezeichnen. Skelettbeziehungen kommen für beide vor. Die Heber greifen teils am Proc. styloides, teils am Tubenknorpel und mittelbar am Hinterrand des harten Gaumens an. Die Verengerer bekommen, in Portionen gegliedert, nach vorn Verbindung mit ganz verschiedenartigen, teils beweglichen, teils unbeweglichen Vorsprüngen, Spangen und Platten der Schädelbasis, des Unterkiefers, Zungenbeines und der beiden größten Kehlkopfknorpel. Aus diesen Verhältnissen entspringen wichtige funktionelle Beziehungen zwischen dem Muskelapparat des Schlundkopfes und einem Teil der Muskeln der Kauwerkzeuge.

All die bisher erwähnten muskulären Einrichtungen stellen eine typische *Eingeweidemuskulatur* vor. Die Muskeln der Vestibulumwand haben durch ihre Beziehungen zum Integument außerdem auch mimische Bedeutung. Ihre Anordnung ist recht verwickelt. Durch die im Gebiet der Mundwinkel durchflochtenen Längsmuskelzüge in der Ober- und Unterlippe kann die Mundspalte völlig geschlossen werden. Andere, mehr radienartig zu ihr angeordnete Muskeln besorgen ihre Öffnung und Verschiebung. Der in die Wange eingebettete Buccinator vermag die Wange an die seitlichen Teile der Zahnreihen anzupressen, wie die Leistung der Lippenmuskeln Entsprechendes für die Lippen an dem vorderen Zahnbogenabschnitt hervorbringt. Eigentliche Wangenöffner fehlen. Doch lassen sich die Wangen bei geschlossener Mundspalte aufblasen.

Alle Wandstrecken der Nasenhöhle, die Decke des Pharynx und das vordere Mundhöhlendach gehören zu dem in sich festen und unbeweglichen Oberschädel. Für den Mundhöhlenboden, den vorderen unteren Schlundkopfteil sowie den Kehlkopf kommen dagegen *bewegliche Skelettgebilde* als Stützen in Betracht, welche, mehr oder minder spangenartig gestaltet, sich aus den Visceralbögen des Kiemenskelettes niederer Formen herleiten lassen. Die bei weitem wichtigste und stärkste dieser Spangen ist der *Unterkiefer*. Sein zahntragender Abschnitt umspannt bogenartig die Haupthöhle des Mundes, aber nach hinten setzt er sich

weiter fort und geht dann, nach der Schädelbasis aufsteigend, jederseits in den Unterkieferast über. Durch dessen Gelenkfortsatz wird im Kiefergelenk der bewegliche Anschluß an den Gehirnschädel erreicht. Da der Schlundkopf der Mundhöhle gegenüber nur etwa die halbe Breite besitzt, der weit geschenkelte Unterkieferbogen nach hinten aber viel weiter greift als die Mundhöhle, entsteht zwischen den Unterkieferästen und dem Pharynx jederseits ein umfängliches Raumsystem, das nach hinten bis zum Proc. mastoideus und Proc. styloides sich ausdehnt. Als Parapharyngealraum (auch Stylomandibularraum STRASSER) birgt es mancherlei Gebilde: die inneren Kaumuskeln, Teile der Parotis, zahlreiche Gefäße und Nerven sowie den für gewisse Leistungen der Kieferwerkzeuge nicht unwichtigen Wangenfettpfropf (Paquetum RIOLANI, BICHATscher Fettkörper). Er schiebt nach oben Teile um den Vorderrand des Temporalis bis in die Schläfengrube vor und dehnt sich auch mundwärts nach außen vom Buccinator um den Vorderrand des Masseter ins Wangengebiet aus.

Viel kleiner und enger geschenkelt als die Unterkieferspange ist das *Zungenbein*. Es wird nur durch Muskeln und Bänder getragen, bleibt namentlich nach oben und unten verschieblich und auch zu Neigungsänderungen befähigt. In der Ruhelage liegt das Hyoid nahezu in derselben Ebene wie der untere Mandibelrand, indessen seine großen Hörner in der seitlichen Wand des Schlundkopfes bis nahe an die Wirbelsäule reichen.

Weiter abwärts am Halse folgt die hochgebaute Plattenspange des Schildknorpels und unter ihm der Ringknorpel, beides wichtige Komponenten des Kehlkopfgerüstes, beide mit der Larynxpfeife von vorn in den unteren Schlundkopfabschnitt eingelassen.

Ein besonderer, von der obenerwähnten Schleimhautmuskulatur zu trennender Muskelapparat mit reicher Gliederung im einzelnen und zum Teil mächtiger Entfaltung dient der Bewegung dieser Spangengebilde. Fast alle seine Glieder haben Bedeutung für die Unterkieferbewegung. Die anatomische Gliederung unterscheidet dabei drei Abteilungen: die eigentlichen Kaumuskeln sowie die oberen und unteren Zungenbeinmuskeln. Eine stärker auf physiologische Gesichtspunkte abstellende Betrachtungsweise spricht von oberen und unteren Kaumuskeln (letztere durch beide Gruppen der Hyoidmuskeln vorgestellt). Es erscheint uns rätlich, bei der erstgenannten Einteilungsweise zu bleiben.

Die eigentlichen *Kaumuskeln* sind jederseits in Vierzahl vorhanden. Dabei werden Temporalis und Masseter als äußere, dem Pterygoideus externus und internus als den inneren gegenübergestellt. Die Gruppe umfaßt vor allem die kraftvollen Kieferschließer und besorgt die mahlenden Unterkieferbewegungen. Im äußeren Flügelmuskel ist auch ein sehr wichtiger Kieferöffner gegeben.

Von den *oberen Hyoidmuskeln* (Digastricus, Stylo-, Mylo- und Geniohyoideus) bildet der Mylohyoideus den Tragapparat der Zunge, das wichtige Diaphragma oris. Es ist zwischen das Zungenbein und die Lineae mylohyoideae am Unterkiefer bis vorn zur Medianen eingelassen und bei geschlossenem Kiefer in der vorderen Strecke platt gespannt, im hinteren Abschnitt jedoch kielartig gestaltet. Eine Verstärkung erfährt diese bewegliche Tragvorrichtung durch die Unterlagerung der vorderen Digastricusbäuche. Auch die longitudinal über dem Mylohyoideus verlaufenden Mm. genio-hyoidei können ähnlich aufgefaßt werden, dienen aber außerdem als Vorverschieber des Zungenbeines. Ist dagegen das Zungenbein festgestellt, so wirken sie, ebenso wie die anderen Muskeln dieser Gruppe als Kieferöffner. Als solche Feststeller des Hyoids gegen Verschiebung nach oben kommen die *unteren Zungenbeinmuskeln* (Sterno-, Omo-, Thyreohyoideus sowie Sternothyreoideus) in Betracht, obgleich ihnen noch andere Wirkungen, die uns hier nicht beschäftigen, eigen sind.

b) Die Kiefer.

Während bezüglich der Formverhältnisse im einzelnen auf die anatomischen Darstellungen verwiesen werden muß, sind hier gewisse funktionell bedeutsame Einrichtungen und Besonderheiten in das rechte Licht zu rücken.

Ober- und Unterkiefer sind konstruktiv Skelettbildungen von recht verschiedener Eigenart. Gleichwohl werden sie nur im Hinblick auf ihr Zusammenwirken verstanden werden können. Dabei ändern sich ihre Verhältnisse in verschiedenen Altersperioden beträchtlich, so daß die Beurteilung, welche als die nächstliegende erscheint und von der Tatsache des Zahntragens ausgeht, nicht die einzige sein kann. Wir fassen zunächst den Zustand auf der Höhe der Kautätigkeit, also bei vollständigem Gebiß, ins Auge, betonen aber ausdrücklich, daß Funktionen den Kiefern schon vor dem Durchbruch der ersten Zähne und ebenso auch nach dem Verlust aller zufallen. Erst der Besatz mit Zähnen macht sie zu den so wichtigen Kauwerkzeugen, indessen sie ohne Zähne im Grunde nur Klemmvorrichtungen abgeben.

Dabei ist in beiden Fällen der Unterkiefer das bewegliche Element, der im Gesichtsskelett durch Hängelage mittelbar am Gehirnschädel unbeweglich verankerte Oberkiefer die passiv beanspruchte Komponente. Die großen konstruktiven Differenzen beider Kiefer gehen hauptsächlich auf zwei Tatsachen zurück. Am Unterkiefer haben viel mehr und viel kräftigere Muskeln Angriffspunkte als am Oberkiefer. Diese Feststellung bleibt auch dann bestehen, wenn der unter naheliegender Rückwirkung der Oberkieferbeanspruchung stehende übrige Teil des Gesichtsskelettes mit in Betracht gezogen wird. Temporalis und Pterygoideus externus haben überhaupt fast nur Beziehungen zum Gehirn- und nicht zum Gesichtsschädel. Auch der innere Flügelmuskel hat seine Anheftung schon sehr nahe an die Basis der Hirnkapsel herangerückt. Zweitens aber kommt in Betracht, daß der Unterkiefer seine ganze konstruktive Festigkeit in sich selbst tragen muß. Er wird bei der Kautätigkeit an wechselnden Stellen belastet und auf sehr erhebliche Druck- und Zugkräfte in Anspruch genommen, und die einzige feste Stütze, die ihm in Anlagerung an andere Gebilde in den Kiefergelenken gegeben ist, ist selber ein verschiebliches Lager. Daher muß die Unterkieferkonstruktion eine verhältnismäßig massive werden. Ganz anders für den Oberkiefer, der wohl dieselbe Belastung erfahren wird, wie sie sich beim Kauen am Unterkiefer auswirkt, der aber als Teil einer umfangreichen und außerordentlich komplizierten Gesamtkonstruktion (Gesichtsskelett) nicht nur durch das Kaugeschäft, sondern auch durch die Ansprüche anderer wichtiger Organe beeinflußt, viel ergiebigere Möglichkeiten der Druck- und Spannungsübermittlung an andere Skelettabschnitte — in letzter Linie immer auf die zur Druckaufnahme besonders geeignete mehr oder minder kugelartige Gehirnkapsel — besitzt. Wenn auf den ersten Blick der Oberkiefer im Vergleich zum unteren grazil anmutet, ein Eindruck, der durch die Pneumatisation der Oberkieferkörper verstärkt wird, so darf das nicht darüber hinwegtäuschen, daß keineswegs nur dünne Knochenplatten, sondern auch als Strebepfeiler wirksame Leisten und Kanten im Knochenbau vorhanden sind, und daß dabei eine außerordentlich große Strebe- und Zertrümmerungsfestigkeit erreicht wird, die nach Wetzel und Schröder[1]) (1925) einen Sicherheitsgrad gegenüber den beanspruchenden Kräften abgibt, der bei Annahme von 70—80 kg mittlerem Kaudruck das 80—90fache der Beanspruchung ausmacht.

Auf die Analyse der funktionellen Struktur des Knochens in beiden Kiefern ist viel mühsame Forschungsarbeit verwandt worden. Durch die Ergebnisse

[1]) Wetzel u. Schröder: Der Sicherheitsgrad im Bau des Gesichtsskelettes. Roux' Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen Bd. 105, S. 120. 1925.

der Röntgendurchleuchtung glaubte man anfänglich vor allem den Spongiosabälkchen große Bedeutung zuweisen zu müssen [WALKHOFF[1]) u. a.]. Später zeigte BARTH[2]), daß trajektorielle Linien auch dort noch gefunden werden, wo alle Bälkchen ausgeräumt wurden, eine Feststellung, die entgegen den Angaben von BRAUNSCHWEIGER[3]) auch heute noch zu Recht besteht. So ist WINKLER[4]) geneigt, diese Schattenlinien der Röntgenbilder mit ihren sehr charakteristischen Verlaufsrichtungen zum Teil auf die Anordnungsweise der HAVERSschen Lamellensysteme zu beziehen, die selber wieder auf die Verlaufsrichtung der Blutgefäße in dem kompakten Knochen, dem ja beim Unterkiefer zweifellos die Hauptbeanspruchung zufallen muß, zurückgehen. In neuester Zeit hat BENNINGHOFF[5]) durch Ahleneinstiche in den Knochen völlig entkalkter Schädel die an den verschiedenen Stellen vorhandenen hauptsächliche Spannungsrichtung im Knochen demonstriert und ganz Ähnliches gefunden, wie es die trajektoriellen Forschungen lehrten. So ist ein Zweifel darüber, daß die Struktur der Knochensubstanz der Kiefer in allerengster Beziehung zur Kieferbeanspruchung steht, nicht mehr erlaubt. Ein schwacher Punkt der bisherigen Untersuchungen bleibt aber, daß nur in seltenen Fällen der Versuch gewagt wurde, die funktionelle Struktur beider Kiefer völlig unter den Gedanken ihres einheitlichen Zusammenwirkens zu stellen. Wir werden versuchen, im folgenden dieser wichtigen Frage größere Aufmerksamkeit zu schenken, denn wie es eine Selbstverständlichkeit ist, daß die Stellung der Zähne in beiden Kiefern und die Krümmung der Zahnbögen oben und unten voneinander abhängen und durcheinander bedingt sind, ebenso selbstverständlich hängen diese Verhältnisse wieder von den Beziehungen der zahntragenden Kiefer zueinander ab.

Wenn wir zuerst den *Oberkiefer* in Betracht ziehen, stellen wir fest, daß er (im Vergleich zum Unterkiefer) mit viel größerer Materialersparnis als verdeckte Gitterkonstruktion gebaut ist. Dünne, mit den Pfeilern in Zusammenhang stehende Knochenplatten geben Versteifungsvorrichtungen ab und werden namentlich die Biegungs- und Torsionsfestigkeit der Pfeiler erhöhen müssen. Nicht ohne Berechtigung, wenn auch mit einer gewissen Einseitigkeit hat W. RICHTER[6]) das ganze Gesichtsskelett als Gebißturm aufgefaßt und mit einem abwärts gerichteten, in die Hirnschädelbasis eingepflanzten, etagenartig gegliederten Aussichtsturm aus Holzwerk verglichen. Die unterste, druckempfangende Etage, die Gebißplatte RICHTERS, nimmt den Kaudruck auf und leitet ihn durch das Pfeilersystem auf die Fundamente weiter.

Ein Wichtiges ist dabei nicht genügend beachtet, nämlich das Verhalten der druckaufnehmenden Kieferpartie zu den Zähnen. Es ist in jedem Fall, wenn auch nicht immer in demselben Grade, nachzuweisen, daß bei normalem Gebiß die Achsen der Oberkieferzähne, wenn auch nicht gleichmäßig, sich etwas nach außen richten, ihre Wurzeln sich also nach innen, annähernd konzentrisch einander zuneigen, ferner, daß die Kauebene der oberen Zahnreihe nach hinten ansteigt (konvexe Okklusionskurve). Der Druck, welcher über die Oberkieferzähne dem Oberkiefer übermittelt wird, muß also im Oberkiefer selbst eine

[1]) WALKHOFF: Unterk. der Anthropomorphen und der Menschen. SELENKA: Menschenaffen. Lief. 4. Wiesbaden 1902.

[2]) BARTH: Funktionelle Struktur des Oberkieferapparates. Anat. Hefte Bd. 56. 1918.

[3]) BRAUNSCHWEIGER: Bedeutung der Spongiosa des Unterkiefers für das Röntgenbild. Dtsch. Zahnheilk. 1922, H. 56. 1926.

[4]) WINKLER: Funktioneller Bau des Unterkiefers. Zeitschr. f. Stomatol. Bd. 19. 1921.

[5]) BENNINGHOFF: Verhandl. d. anat. Ges., Wien. 34. Erg.-Bd. z. Anat. Anz. 1925. S. 189 u. ff.

[6]) RICHTER: Der Obergesichtsschädel des Menschen. Dtsch. Monatsschr. f. Zahnheilk. Bd. 38, S. 49—68. 1920.

gewisse Ansammlung erfahren und der ihn aufnehmende Oberkieferteil im Bogen enger gespannt sein als der Zahnbogen. Wir führen für ihn die Bezeichnung *Basalbogen* des Oberkiefers ein.

Tatsächlich weist der Oberkiefer annähernd in der Gegend der Wurzelspitzen regelmäßig eine Einschnürung und hier den geringsten Umfang auf. Strenggenommen besteht dabei der Basalbogen aus zwei Halbbögen, aber funktionell darf er unbedenklich als Einheit aufgefaßt werden, indem die Verbindungsnaht größte Festigkeit hat. Im Basalbogen entspringen nun die Pfeiler, welche, in verschiedenen Richtungen verlaufend, durch die Zwischenschaltung der Nasenhöhle mit Nebenräumen, der Augenhöhlenorgane und der Schläfenweichteile in das Gesichtsskelett, als Umgehungskonstruktionen (Wetzel) erst auf Umwegen die Fundamente am Gehirnschädel erreichen.

Die Konstruktion des Basalbogens, den wir für sehr wichtig halten, ist keineswegs einfach. In ihn sind die Wurzeln der Zähne eingelassen, aber er entspricht nur zum kleinsten Teil dem Alveolarfortsatz der Anatomie. Wohl sind die Wurzelspitzen in ihn eingesenkt, aber der Hauptteil der Alveolarkammern ist ein sekundärer Aufbau, der mit dem Wurzelwachstum der Zähne erst nach und nach zustande kam und mit dem Verlust der Zähne wieder schwindet. Nach neueren Forschungen (Weski, Weidenreich) ist die erste Anlage der Alveorlarkörbe überhaupt nicht eine Bildung der Kiefer, sondern der Zahnsäckchen, und daher ist der Proc. alveolaris als eine zusammengesetzte Bildung zu bewerten, die sich erst mit der Einordnung der Zähne in die Zahnreihen unter funktionellen Einflüssen vereinheitlicht. Er ist die Haltevorrichtung für die Zähne, aber in seinen peripheren Strecken nicht der eigentliche Druckaufnahmeapparat der Kiefer. Dieser liegt vielmehr im Basalbogen vor. Für den Oberkiefer entspricht er im wesentlichen dem Bodenteil der Kieferkörper und liegt in der Höhe der Gaumeneinpflanzung. Seine Ausdehnung zeigt Abb. 67. Die Ränder des Basalbogens setzen sich in die Außen- und Innenwand des aufgebauten Alveolarfortsatzes fort, wobei dessen faciale Wand der Lage des Basalbogens entsprechend sehr erheblich schwächer als die palatinale gebaut ist. Auch die Alveolarsepten sitzen natürlich dem Basalbogen auf und verstärken die Verbindung[1]).

Abb. 67. Basalbogen des Oberkiefers (punktiert) von unten.

Da der Oberkiefer als organische Einheit aufgefaßt werden muß, ist für das *Pfeilersystem* das ganze Gesichtsskelett und nicht nur das einer Seite in Betracht zu ziehen. Vom Gebiet der Schneide- und Eckzahneinpflanzung in den Basalbogen streben die beiden Eckzahnpfeiler um den vorderen Teil der

[1]) Vgl. auch H. Bluntschli: Die menschlichen Kieferwerkzeuge in verschiedenen Alterszuständen. Verhandlg. d. anatom. Gesellsch. 35. Vers. 1926. Ergänzungsheft zum anatom. Anz. Bd. 61 und von demselben Autor: Rückwirkungen des Kieferapparates auf den Gesamtschädel. Zeitschr. f. zahnärztl. Orthopädie 18. 1926.

Nasenhöhle empor und bilden mit dem Gratgerüst des Nasenrückens bis in die Knochenstirne ausstrahlend (Abb. 68), den *Stirnnasenpfeiler*. Teilweise stehen auch noch die Prämolaren, namentlich die vorderen, in seinem Bereich. Doch erfolgt die Druckfortleitung aus dem Gebiet der Seitenzähne in viel beträchtlicherem Grade zu den mächtigen *Jochbeinpfeilern* (*b*). Im Jochbeinkörper geschieht dann eine Schenkelung, so daß die Spannungen einerseits nach oben durch den seitlichen Orbitalrand wieder nach der Knochenstirne, andererseits über den Jochbogen nach der Schädelbasis Fortleitung erfahren. Ein dritter schwächerer Schenkel biegt in den unteren Augenhöhlenrand ein und setzt sich in den oberen Teil des Stirnnasenpfeilers fort. Jochbein und Jochbogen stehen allerdings auch unter den Zugspannungen der Masseteranheftung. In deren Bereich hochkantig gebaut, erfährt der Jochbogen nach hinten eine Kantendrehung, so daß er verbreitert den Hirnschädel erreicht. Dabei biegt sein Unterrand fast rechtwinklig medianwärts in das starke Tuberculum articulare ein, indessen sein Oberrand, die seitliche Begrenzung der Gelenkgrube bildend, als Kante über der Gehörgangsöffnung verstreicht, teilweise auch in den Processus retroglenoidalis hinter der Unterkiefergrube am Schädel einbiegt.

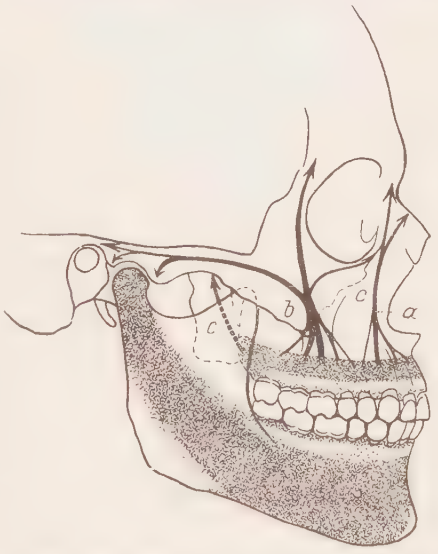


Abb. 68. Die Grundkonstruktionen beider Kiefer (Basalbögen, punktiert) von der Seite.

Eine dritte Pfeilereinrichtung liegt versteckter, ist aber ebenfalls paarig ausgebildet. Im *Flügelgaumenbeinpfeiler* (*c*) bildet sie als hintere Verlängerung des Basalbogens ein gebogenes Stützsystem, das jederseits außen von den Choanen vorbeiziehend den besonders starken mittleren Teil der Schädelbasis erreicht. Die Fundamente für diese Pfeiler und manche der schwächeren Versteifungsplatten liegen ausschließlich am Gehirnschädel oder in unmittelbarster Nähe von Teilen desselben. Die wichtigsten sind gegeben in der Stirnplatte, Nasenwurzel und Crista galli, dann am Keilbeinkörper, vorwiegend in dessen Seitenwandungen, in den Stirnecken und im Bereich der Kiefergelenke.

Zu diesen Einrichtungen tritt als eine plattenartige, mehr oder minder gewölbte Querversteifung endlich noch der *knöcherne Gaumen* hinzu. Seine Einpflanzung in den Basalbogen geschieht an dessen Innenkurve in der Höhe von seiner stärksten Partie. Als senkrechte Versteifungen schwächerer Ausprägung sitzen ihm die Nasenscheidewand und die seitlichen Stützwände der Nasenhöhle auf, letztere eben dort, wo er mit dem Basalbogen zusammenstößt.

Die Vorstellung eines tragenden Grundbogens ist auch für den *Unterkiefer* anzuwenden, doch liegen hier die Verhältnisse ganz anders. Bei weitem der größte Teil der ganzen Mandibel gehört zu dieser umfänglicheren Basalkonstruktion (Abb. 68). Nur jene Abschnitte, welche als durch Zug am Unterkiefer angreifender Muskeln entstanden zu denken sind, sind gewissermaßen Anbauten, die hinzukamen. Wie die Mandibel selbst, ist der Basalbogen ein annähernd parabolisch gestalteter Knochenbogen mit Kulmination in der Kinngegend und gespreizten

Schenkeln, welche in den vorwiegend nach innen ausladenden Gelenkköpfchen verbreitert enden. Seine Konstruktion ist in den einzelnen Strecken von verschiedener Art und recht verschiedener Höhe und Breite. Das Schwergewicht liegt im zahntragenden Gebiet und dieses deutet wieder darauf hin, daß die Richtung der durch den Unterkiefer vermittelten Druckwirkungen hierbei eine ausschlaggebende Rolle spielt. Im Gebiet der Kieferkörper, also entsprechend den Seitenzähnen, ist der Basalbogen im Querschnitt fast rechtwinklig hochgebaut und im Inneren mit Mark ausgefüllt. Die dickwandige Knochenmasse bildet also hier im wesentlichen eine hochgedehnte Röhre, in deren Oberwand die Zahnwurzeln eingelassen sind. Spongiosabälkchen, welche den Markraum durchsetzen, treten vereinzelt hinzu. In viel höherem Grad spielt das Spongiosasystem in der Kinngegend mit, wo die Knochenröhren der beiden Seiten ineinander ein- und umbiegen und auch sonst Verwicklungen entstehen, die hier nicht zu behandeln sind. Anders verhalten sich die hinteren Abschnitte des Basalbogens, die aufwärts gekrümmt durch die Unterkieferäste, und hier beim Erwachsenen äußerlich wenig deutlich abgrenzbar emporsteigen. Dabei ändert sich auch das Gefüge. Statt der Röhrenkonstruktion vorwiegend aus Compacta kommt unter Schwund der weiten Markhöhle eine konsistente Plattenknochenkonstruktion aus dichtstehenden Haversschen Systemen vor, welche von den Kieferhälsen an mehr und mehr zu Spongiosa wird und als solche die Köpfchen ausfüllt.

Abb. 69. Der Basalbogen des Unterkiefers (punktiert) von oben.

Auch hier ist die Lagebeziehung des Basalbogens zu den Zähnen von größter Bedeutung (Abb. 69). Im großen ganzen ist das Verhalten umgekehrt wie am Oberkiefer, der Basalbogen, mit Ausnahme des Frontzahnbereiches, weitergespannt als der untere Zahnbogen. Freilich gilt dies nicht für alle Strecken gleichmäßig und bestehen auch hier graduelle Differenzen in den Einzelfällen. Wäre es überall der Fall, dann müßten die Achsen aller dem Unterkiefer eingepflanzten Zähne durchweg nach oben zu medialwärts konvergent verlaufen; für die ziemlich steilstehenden Frontzähne ist dies nicht der Fall, es gilt aber für die Seitenzähne und zwar am meisten für die hintersten. Diese Neigung, welche sich auch in der Kauflächenstellung der einzelnen Zähne äußert und für die Wurzeln eine Divergenz nach außen bedeutet, ist von jeher mit der Zahnstellung im Oberkiefer in Beziehung gebracht worden. Sie kann nur unter dem Gedankengang, daß die Druckübermittlung vom Unterkieferbasalbogen über die unteren Zähne auf die oberen und durch sie in den oberen Basalbogen geschehen wird, ihre Aufhellung erfahren. Und damit kommen wir auf die so wichtige relative Lage der beiden Basalbögen zueinander zu sprechen, welche am besten durch Einzeichnung beider in eine Unteransicht der vorderen Schädelpartie verständlich gemacht wird (Abb. 70).

Die beiden Basalkonstruktionen des oberen und des unteren Kiefers überdecken sich keineswegs gleichmäßig, sie haben verschiedene Krümmung und ganz verschiedene Länge. Betrachten wir nur die zahntragenden Strecken, dann erweist sich noch deutlicher, als es für die Zahnbögen gilt, das verschiedene, aber innerlich durch einander bedingte Verhalten. Man vergleiche nur die Bilder 67

und 69 unter sich und mit 70 und ziehe auch die Seitenansicht (Abb. 68) zu Rate. Es wird hier der Schlüssel gefunden für die Achsenstellung der oberen, wie der unteren Zähne im Frontbereich und im seitlichen Gebiet, ebenso aber auch für die Krümmung der oberen und unteren Okklusionskurve.

Indem die Basalbögen vor dem Auftreten funktionsfähiger Zähne bestehen und zu dieser Zeit schon die Kiefer durch intrauterine Muskelkontraktionen aufeinander wirken, bestimmen die relativen Lagebeziehungen der ersteren also während des ganzen Lebens die Druckfortleitung und Druckverteilung auf das Gesichtsskelett. Kommen die Zähne zum Durchbruch und zur Zwischenschaltung zwischen die Kieferränder, dann ändern sich wohl im einzelnen die Verhältnisse, aber die Basalkonstruktionen werden nur den veränderten Ansprüchen entsprechend umgebaut und immer die ihnen eingefügten Zähne in Beziehung zu den beiden Druckaufnahmeeinrichtungen stehen müssen. Wir vertreten also die Auffassung, daß das relative Formen-, Längen- und Lageverhalten der Basalbögen den in erster Linie bestimmenden Faktor für die Stellungsweise der Zähne bei geschlossenen Zahnbögen abgibt und daß diese Verhältnisse aus den auf die Kiefer einwirkenden Muskelkräften sich ändern müssen, wenn entweder Zähne in Verlust kommen, ehe ein baldiger Ersatz in Aktion treten kann, oder wenn aus irgendwelchen Ursachen Veränderungen an den Kiefern auch die tragenden Grundkonstruktionen irgendwie beeinflussen[1]). In je jüngerem Alter solches eintritt und je länger das abnorme Verhalten sich auswirken kann, um so deutlicher müssen die Folgen in Erscheinung kommen. Aber sicher sind auch schon in der Anlage diese Grundkonstruktionen der beiden Kiefer nicht in jedem Fall völlig genau gleich gekrümmt und nicht genau gleich an Stärke und gegenseitiger Orientierung. Darin ist eine Fülle von Individualbefunden des späteren Kieferverhaltens in nuce versteckt, denn in jedem Einzelfall sucht der Organismus in der Ausbildung den der Anlage gemäßen Ausgleich mit dem zur Verfügung stehenden Baumaterial, unter der reizschaffenden Wirkung der von Anfang an einsetzenden, wenn auch zunächst noch geringere Funktionen erfüllenden Muskelkräfte herzustellen. Daß die Gaumenform bei Feten und Neugeborenen (und im Gaumenrand liegen hier ja noch die Anlagen der Oberkieferzähne eingeschlossen) großem Formenwechsel unterliegt, haben Landsberger[2]), Franke[3]) und Katz[4]) gezeigt. Für die Krümmung des Unterkiefers,

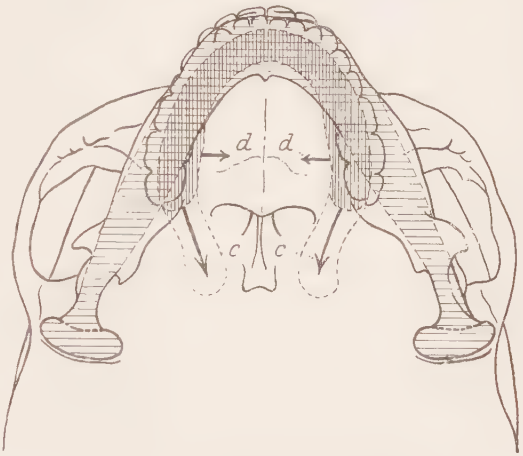


Abb. 70. Die relative Lage beider Kieferbasalbögen zueinander, von unten gesehen.

[1]) Schon H. Virchow (Zahnbogen und Alveolarbogen. Zeitschr. f. Ethnol. Jg. 48, S. 277. 1916) hat auf das verschiedene Verhalten der Alveolarbögen bei Individuen gleicher Rasse hingewiesen.

[2]) Landsberger in verschiedenen Arbeiten, so Arch. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. 1911, S. 433; 1912, S. 249; 1914, S. 1 u. 1917, S. 150.

[3]) Franke: Wachstum und Verbildungen des Kiefers usw. Leipzig 1921.

[4]) Katz: Über die Gaumenform beim Neugeborenen. Med.-dent. Dissert. Frankfurt 1923.

seine Schenkellänge usw. gilt Ähnliches. Darin liegen also gestaltbeeinflussende Vorbedingungen, die innerhalb gewisser Breite Schwankungen in der Ausgestaltung herbeiführen werden. Unter gewöhnlichen Verhältnissen kommt dabei immer noch etwas Brauchbares und Geordnetes heraus, aber keine zwei Menschen haben genau dieselben Zahnbogenkurven, Zahnachsenneigung, Krümmung der Okklusionskurve, gleiche Gaumenbreite und Gaumenhöhe, gleiche Gesichtshöhe und Gesichtsbreite, gleiche Grundform des Gehirnschädels usw. Jeder aber, dessen Entwicklung der Kiefer und Zähne sich unter einigermaßen normalen Verhältnissen abspielte, erreicht einen gebrauchsfähigen Zustand von geringerer oder größerer Vollkommenheit in der Ausnutzung der erzeugten Druckkräfte. Noch mancherlei andere Faktoren wirken sich während dieser korrelativen Entwicklung aus, aber die grundlegende Bedeutung kommt dabei auf alle Fälle den Kiefergrundkonstruktionen zu, welche wir, abweichend von der Nomenklatur der beschreibenden Anatomie, hier nach den hauptsächlichsten, physiologisch wirksamen Beziehungen zu geben versuchten.

Für den Zustand des Neugeborenen, der seine Kiefer als Klemme beim Saugen gebraucht, ist noch ein anderes in Betracht zu ziehen. Bekanntlich haben die Säuglinge meist eine auffallend zurückliegende Kinngegend. Ihr unterer Basalbogen kann nur durch Vorschieben im Kiefergelenk, das ja noch kein Tuberculum articulare aufweist, im Frontbereich direkt unter den oberen Basalbogen gebracht werden (Abb. 71 b). In diesem Zustand ist vorn in der Mitte eine ergiebigere Klemmwirkung möglich als bei der Ruhehaltung des Unterkiefers (a), wo der obere Basalbogen weiter vorspringt als der untere, und eine bessere Klemmwirkung mehr seitlich, etwa in der Gegend, wo später die Eckzähne oder ersten Milchmolaren auftreten werden, sich hervorbringen läßt. Die hinteren Basalbogenstrecken schneiden sich beim Säugling noch ungünstiger als beim Erwachsenen, und hier entwickeln sich, druckgeschützt, die noch sehr jugendlichen weichen Keime der erst viel später in Funktion tretenden typisch molariformen Zähne. Vermutlich hängt mit der starken Divergenz der kurzen Unterkieferschenkel beim Neugeborenen auch das frühzeitige Schwinden der knorpligen Symphyse zusammen, welche nun als verbindende Knochenbrücke eine Schenkelspreizung hemmt, welche sonst wohl sicher bei der Kieferbenutzung sich einstellen müßte.

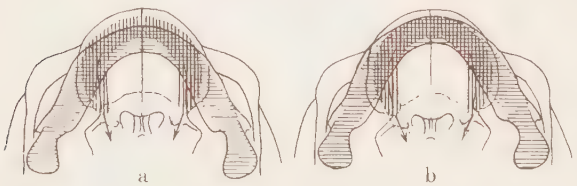


Abb. 71. Die relative Lage beider Kieferbasalbögen beim Neugeborenen. a bei Ruhestellung des Unterkiefers, b bei vorgeschobenem Unterkiefer.

Wenn beim Greis die Zähne alle ausgefallen sind, bleibt im Grunde hauptsächlich das von den Kiefern zurück, was der Basalkonstruktion zugehört, aber freilich, noch sind am Unterkiefer auch die Muskelanbauten in reduziertem Zustand vorhanden, und es ist auch sonst unverkennbar, daß ein Zustand größerer Leistungsfähigkeit durchlaufen worden ist, demgegenüber die Kieferklemme des zahnlos Gewordenen nur noch einen kümmerlichen Rest ursprünglich reicherer Entfaltung vorstellt.

c) Das Kiefergelenk.

Die beiden Kiefergelenke bilden kinematisch ein einheitliches Gelenksystem, für welches isolierte Bewegungen - nur auf der einen Seite — völlig ausgeschlossen sind. Doch ist es bei der relativen Weite der beiden Gelenkkapseln und bei der

eigenartigen Kombination von Verschiebungs- und Drehungsvorgängen keineswegs notwendig, daß die Bewegungsart und ihr Exkursionsgrad jeweils in den beiden Abteilungen des Systems völlig gleichartig zu sein braucht. Über kein menschliches Gelenk ist soviel geforscht worden wie über das Kiefergelenk. Ausführliche anatomische Beschreibungen liegen namentlich von H. Meyer[1]), Fick[2]), Wallisch[3]) u. a. vor. Versucht die ältere Auffassung dabei die Kinematik des Unterkiefers allein auf die anatomisch gegebenen Besonderheiten und das Verhalten der gelenkigen Teile sowie des eingeschalteten Meniscus zurückzuführen, so haben neuere Auffassungen, welche vom Verhalten beim Lebenden ausgehen, gezeigt, daß es nicht zulässig ist, vom Verhalten der Teile an der Leiche und den dort gegebenen Bewegungsmöglichkeiten aus in jeder Beziehung auch die Leistungen im Leben ausschließlich ableiten zu wollen.

Die Vielseitigkeit der Bewegungsarten im Kiefergelenk ist längst bekannt. Eine vollkommene Zwangläufigkeit für sie besteht nicht, wie schon aus der verhältnismäßig schwachen Entfaltung der Bänder hervorgeht. Aber es besteht ein Arbeiten in gewohnheitsmäßigen Bahnen, das sehr weitgehend abhängig ist von der Kaumuskulatur und der im einzelnen etwas wechselnden Konfiguration der Gelenkflächen, dem Verhalten der Zwischenscheibe und auch der zweiten Führung, welche dem Unterkiefer in den Zahnreihen zukommt.

Jedes Kiefergelenk besteht selbst wieder aus zwei Stockwerken und hat zwei spaltartige Gelenkräume. Die innen ringsum innig an die Gelenkkapsel befestigte, nach vorn etwas geneigt stehende Faserplatte der *Zwischenscheibe* (Diskus) trennt die übereinanderliegenden Höhlen, deren Ausdehnung und Form sich ganz nach der Begrenzungsfläche am Schädel bzw. Kieferköpfchen richtet. Da die Kapselanheftung am Cranium ein recht umfängliches Gebiet, die untere Kapselinsertion am Kieferhals dagegen einen sehr viel geringeren Bezirk umgreift, ist die im ganzen ziemlich schlaffgespannte Kapsel annähernd von Gestalt eines Kegelmantels. Sie erlaubt beträchtliche Verschiebungen des Unterkiefers zugleich mit dem Diskus im oberen Gelenk und, da sie eigentlich nur in ihrer hinteren Partie kräftigeren Bau aufweist und vorne wie innen sogar recht schwach wird, auch eine ergiebige Rollung und gewisse Drehung des Kieferköpfchens im unteren Gelenk. Am Schädel sind in das Gelenk einbezogen: 1. vorn der quergestellte Wulst des Gelenkhöckers (Tuberculum), welcher bis zum vorderen abgeflachten Rand einen knorpelähnlichen Überzug hat; 2. dahinter die umfängliche Unterkiefergrube (Fossa mandibularis, vielfach, leicht mißverständlich, Gelenkgrube genannt), welche nur im Grenzgebiet gegen das Tuberculum einen Faserknorpelüberzug aufweist, im übrigen aber von Synovialhaut bedeckt ist. Im unteren Stockwerk grenzt nicht nur die bloß vorn und oben überknorpelte Rollenfläche des vorwärts abgebogenen Kieferköpfchens, sondern auch seine hintere abgeschrägte, knorpellose Fläche an den Gelenkspalt. Die beiden Unterkiefergruben am Schädel und die beiden Unterkieferköpfchen weisen, obgleich die ersteren viel umfänglicher sind, nach Gesamtform, Krümmungsgrad und Achsenlage ihrer größten Ausdehnung unverkennbare Beziehungen zueinander auf. Gleichwohl sind die Gruben nicht die Pfannen der Köpfchen, was schon Ferrein[4]) (1744) erkannte. Die eigentlichen Köpfchenpfannen liegen vielmehr im vorderen Teil der Disken, und diese sind wieder mit ihren oberen Flächen

[1]) Meyer, H.: Das Kiefergelenk. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1865.

[2]) Fick, R.: Handb. d. Anat. u. Mechan. d. Gelenke Bd. I, S. 46—56. 1904.

[3]) Wallisch: Das Kiefergelenk. Österr.-ungar. Vierteljahrsschr. f. Zahnheilk. Bd. 19, S. 164. 1903 u. Bd. 25, S. 900. 1909; ferner Arch. f. Anat. (u. Physiol.) 1906, S. 303; ebenda 1913, S. 179 u. Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 64, S. 533. 1922.

[4]) Ferrein: Sur les mouvements de la machoire inférieure. Hist. de l'acad. roy. des sciences Paris 1744, S. 427.

die verschieblichen Pfannen für die Tuberculа. Das ist lange in seiner Bedeutung verkannt worden, und erst Fick und nach ihm namentlich Wallisch haben daraus die richtigen Folgerungen gezogen.

Bei in Okklusion geschlossenen Kiefern (Ruhebiß) lehnt sich die Vorderfläche der Köpfchenrolle jederseits (unter Zwischenschaltung des Diskus) an den oberen Teil der Rückfläche des Tuberculum an, wobei das Köpfchen in Distanz vom Grund der Grube und nach vorn von dessen Mitte lagert. Die Grube selbst wird dabei von dem hinteren und oft besonders dicken Abschnitt der Zwischenscheibe ausgefüllt. Wallisch vergleicht diese Lagerung der beiden konvexen Gelenkköpfe zueinander mit zwei schiefen Ebenen, die sich sehr leicht einander gegenüber verschieben lassen. Diese Gleitung spielt tatsächlich bei den hauptsächlichsten Unterkieferbewegungen (Kieferöffnung und Kieferschluß) eine bedeutende Rolle und erlaubt die vorhandenen Kräfte voll für die Kautätigkeit auszunutzen. In der Ruhelage ist das Kieferköpfchen gewissermaßen sprungbereit für das Kaugeschäft und zu den mannigfaltigen übrigen Verwertungen der Unterkieferverschiebungen.

Große individuelle Unterschiede bestehen in der Höhenentfaltung und der Krümmung des *Tuberculum*, die nicht selten sogar auf den beiden Seiten verschieden sind, sowie in der Rollenstellung und Rollenkrümmung der Kieferköpfchen. Immer sind dabei gewisse Relationen zwischen den beiden Erscheinungen vorhanden, wenn sie auch nicht in allen Fällen gleiche Grade der Abweichung vom gewöhnlichen Verhalten besitzen. Meist schneiden sich die größten Achsen der Gruben und der Köpfchen am Vorderrand des großen Hinterhauptsloches und bilden einen nach vorn offenen Winkel von 150 bis 165° miteinander (Fick). Nur selten liegen diese Achsen nahezu in einer Flucht. Meist ist auch an den *Kieferköpfchen*, die sowohl von vorn nach hinten, wie namentlich von lateral nach medial etwas unregelmäßig konvexe Krümmung haben, je eine leichte Kantenknickung nachweisbar, deren Kulmination seltener in der Mitte, häufiger etwas nach außen davonliegt, so daß zwei ungleich lange und verschieden geneigte, nach den beiden Seiten zu abfallende Strecken der Gelenke der Condylusflächen entstehen, welche Lord[1]) als Ausdruck einer in den Einzelfällen etwas wechselnden Seitenschrägheit in der Verlaufsrichtung der Masseter- und Pterygoideus-internus-Wirkung auf dem Unterkiefer betrachtet.

Beim Neugeborenen ist noch kein Tuberculum vorhanden, die Unterkiefergrube ganz seicht und verhältnismäßig dickwandig. Hier liegt tatsächlich das Gelenkköpfchen in der Ruhelage noch weiter hinten als später. Die geradlinige Vorverschiebung des Unterkiefers findet noch ohne jede Hemmung statt, ja es besteht oft eine leichte, sagittal gerichtete Führungsrinne, in welcher der Discus mit seiner nach medial und lateral etwas konvexen oberen Fläche gleitet. Im frühen Kindesalter beginnt mit dem Auftreten der Zähne die Hervorbildung der Gelenkhöcker, womit eine gekrümmte „Gelenkbahn" (Gleitfläche für die Zwischenscheibe) entsteht, deren spezielleres Verhalten individuelle Unterschiede zeigt, so daß nur von bestimmten Typen, nicht aber von einem Normalzustand gesprochen werden kann. Doch bestehen sicher zwischen dem Verhalten dieser Gelenkbahn und der Art der Unterkieferbewegung im Einzelfall Zusammenhänge. Vielfach wird angegeben, daß beim Zahnlosen das Tuberculum wieder atrophiere, andere Autoren bestreiten das. Offenbar kommt es auf die Länge der Zeit an, in der der zahnlose Zustand schon besteht, und auf die Art und Stärke der Kieferbenutzung. Daß die Gelenkbahnkrümmung sich während

[1]) Lord: On the temporo-mandibular Articulation. Anat. record Bd. 9, S. 106. 1915; Bd. 7, S. 355. 1913.

des Lebens mit Veränderungen im Zustand des Gebisses ändert, ist sehr wahrscheinlich.

Die *Bandapparate*, welche teils in unmittelbaren Zusammenhängen mit der Kiefergelenkkapsel stehen, teils (die meisten inneren Kieferbänder) in gewisser Entfernung von ihr liegen, spielen wohl keine allzu bedeutende Rolle. Gegen übermäßige Kieferöffnung können die inneren, auch die Raphe pterygomandibularis, wohl eine Schranke gebieten, beim Zurückgleiten des Köpfchens gegen die Grube, das äußere Seitenband (Lig. temporo-mandibulare) als Bremse wirken. Für die letzte Exkursionsbehinderung in dieser Richtung kommt wohl auch der sog. Proc. retroglenoidalis mit in Betracht, der verstärkte Hinterrand der Unterkiefergrube, in welchen ein Schenkel des hinteren Jochbogenansatzes ausläuft, der sich an die Pars tympanica des Schläfenbeines anlehnt und den äußeren Gehörgang schützt. Eine Drehstütze, um welche sich der Unterkiefer wie um eine Walze öffne, was H. Meyer annahm, ist er sicher nicht.

d) Die Zähne und ihr Verhalten in Okklusion und Artikulation.

Die alte, im einzelnen sicher unrichtige Vorstellung von einer Einkeilung der Zähne in den Kiefern birgt insofern einen richtigen Grundgedanken, als sie eine mit der Belastung sich steigernde funktionelle Einheit von Zähnen und tragender Konstruktion fordert. Nur wird dieses auf einem anderen Wege erreicht. Bei jedem Zahn ist das Wurzeldentin dichter und fester als sein Kronenzahnbein [Gebhardt[1])]. Immer ist er in seiner Alveole durch eine komplizierte Aufhängeeinrichtung fixiert, deren Widerstandsfestigkeit mit der Beanspruchung des Zahnes sich erhöht. Das hängt mit dem Aufbau der *Wurzelhaut* (Periodontium, Alveolodentalmembran) zusammen, die aus zahllosen Bündeln kollagener Fibrillen besteht, die in der Hauptsache radiär, teilweise auch mehr oder minder tangential zur Wurzel verlaufen und jeweils sowohl im Knochen der Alveolarkammern als auch in der Zementschicht der Wurzel verankert sind. Diese Bündel laufen keineswegs alle horizontal, die meisten sogar schräg und kreuzen sich vielfach, während durch die dabei entstehenden Lücken die Gefäße und Nerven der Wurzelhaut treten. Am Zahnhals, wo das sog. Ringband sich findet, stehen zahlreiche Züge auch mit der derben Bindegewebsunterlage des Zahnfleisches in Zusammenhang. An der völlig druckentlasteten Wurzelspitze [Piette[2])] hört die Fädenstruktur ganz auf und findet sich ein weicheres, saftreiches Material, das durch den Wurzelkanal sich in die Zahnpulpa fortsetzt. Das Schwergewicht der Zahnbefestigung liegt also zwischen Hals und Wurzelende. Hier haben die meisten Faserbündel einen schräg absteigenden Verlauf, heften sich also an der Wurzel tiefer an als am Alveoarkorb. Sie werden auf Zug beansprucht werden müssen, wenn sich ein Druck von oben auf die Krone auswirkt. Es bestehen aber auch Bündel mit umgekehrter Schrägheit, sie würden ihre Zugfestigkeit auswirken können bei Anwesenheit von Kräften, welche den Zahn aus seiner Alveole hervorzudrängen bestrebt wären. Man kann mit guten Gründen annehmen, daß solche Kräfte bei der Kautätigkeit tatsächlich durch Spannungen im Knochen und durch Pressung des Gewebssaftes in dem Periodontium entstehen. Demnach läßt sich also die Befestigung der Zähne als Aufhängung in Gleichgewichtslage, bei Vorhandensein ein- und austreibender Kraftwirkungen während des Kaugeschäfts, mit Erhöhung ihrer Spannung kennzeichnen.

[1]) Gebhardt, G.: Vergleichende Untersuchungen über die Zahl der Dentinkanälchen im bleibenden menschlichen Gebiß. Zahnärztl. Dissert. Frankfurt 1922.

[2]) Piette, Eugen: Zahnstruktur als Kraftfeld. Anat. Anz. Bd. 56, S. 202. 1923.

Ergiebige Nutzwirkung kommt den Zähnen erst aus dem Zusammenspiel der Zahnpaare und ihrer Einreihung in die Zahnbögen zu. Wir haben oben schon betont, daß wir als Schlüssel für die Einzelform der Zahnbögen, die Gestalt der tragenden Kieferbogenkonstruktionen und ihre relative Lage zueinander sowie die Richtung der Zahneinpflanzung in diese ansehen. Daß dabei die Formgestalt des oberen *Zahnbogens* stärker wechselt, so daß er bald als ellipsoid, meist als paraboloid, bisweilen als U-förmig und manchmal auch eckig gefunden wird, wogegen der untere Zahnbogen fast immer mehr oder minder ausgesprochen parabolisch ist, allerdings auch hier mit Schwankungen und nicht selten auch mit Ausprägung einer leichten Eckigkeit, weist wieder auf die Tatsache hin, daß die Kraftfortleitung vom Unter- nach dem Oberkiefer statthat und in diesem der Kaudruck eine komplizierte Fortleitung und Verteilung erfährt, die nicht nur vom Verhalten der Kauwerkzeuge abhängt. Bei keiner Rasse sind einförmige Befunde über die Formgestalt der Zahnbögen zu machen, bei allen kommen individuelle Schwankungen vor (Martin). Der Normalzustand ist also, wie Max Müller mit Recht betont, für jedes Individuum ein etwas anderer, jedesmal aber ein auf ererbter Grundform funktionell gewordener.

Bei gewöhnlicher, ungezwungener Haltung des Unterkiefers (Ruheschwebe) bleibt zwischen den unteren und oberen Zähnen ein nach Millimetern zu bemessender Zwischenraum. Doch gibt es auch eine Kieferschlußhaltung, die ohne nennenswerte Kraftwirkung zustande kommt und wobei die beiden Zahnreihen mit zahlreichen Höckerflächen in Berührung stehen. Dieser Zustand wird Okklusionsstellung oder Normalstellung des Unterkiefers genannt. In ihm haben die Zähne *Okklusion*. Das gegenseitige Verhalten der Zähne beider Kiefer im Kieferschluß während statthabender Unterkieferbewegungen, welches beim Kauakt eine wichtige Rolle spielt, nennt man *Artikulation*, weil damit immer Bewegungsvorgänge in den Kiefergelenken einhergehen. In Normalstellung sind die vorhandenen Zähne, auch wenn sie noch so unregelmäßig stehen, so gut wie immer in Okklusion. Solche verbürgt aber keineswegs auch eine in jeder Hinsicht vollwertige Artikulation. Die Leistungsminderung des Gebisses wird sich immer einstellen, wenn keine gute Artikulation vorliegt, und die Hauptaufgabe der regulierenden Zahnheilkunde (Orthodontie) besteht im Herbeiführen einer möglichst ergiebige Leistungen hervorbringenden Artikulation.

Bezüglich der als normal zu bezeichnenden Artikulations- und Okklusionszustände gibt es, was den Schneidezahnbereich anbetrifft, zwei *Bißarten*, die voneinander abweichen. Bei einem Teil der Menschen greifen in Okklusion die Schneiden der oberen Incisiven etwas über jene der unteren vor. Es besteht *Scherenbiß* (Vorbiß, Psalidodontie), und die Abschliffflächen sind etwas abgeschrägt. Bei den anderen stoßen die Schneidekanten aufeinander, die Abschliffe erfolgen horizontal (*Zangen-* oder *Aufbiß*, Labidodontie). In der Verbreitung beider Bißarten gibt es deutliche Rassenunterschiede, doch kommen bei fast allen Völkern beide Typen vor. Zangenbiß ist nach Martin[1]) die Regel bei Australiern und sehr häufig bei den meisten übrigen dunkelfarbigen Rassen, wogegen bei den weißen und gelben Völkern der Scherenbiß überwiegt (bei Deutschen in ca. 80% der Fälle). Wenn man alle Bißweisen, bei denen überhaupt noch eine gegenseitige Wirkung der unteren und oberen Schneidezähne möglich ist, als physiologische bezeichnen will, dann kann man weitere Unterarten des Bisses, je nach der größeren Steile oder Schrägheit der zahntragenden Kieferpartien als *orthognathe*, *mesognathe* und *prognathe* bezeichnen. Springen die unteren Incisiven weiter vor als die oberen, dann spricht man von *Progenie*,

[1]) Martin: Zitiert auf S. 295 (S. 887).

und wo eigentlich nur die Zahnkronen stark vorragen, die Wurzelachsen aber nicht ebenso stark geneigt sind, von *Prodentie*.

Kommt dem Okklusionsverhalten im Schneidezahnbereich, wie wir noch erfahren werden, Bedeutung hauptsächlich für den Ablauf der Vorschiebebewegung des Unterkiefers zu, so hat die Okklusionsweise der Seitenzähne namentlich auf die Mahlbewegung größten Einfluß. Zwei Erscheinungen vor allem sind es, welche eine harmonische Okklusion kennzeichnen. Erstens besteht ein leichtes Überragen der Wangenflächen an den Oberkieferzähnen über diejenigen an den unteren bzw. ein stärkeres Vorspringen der Zungenflächen an diesen gegenüber den Gaumenflächen der oberen Zähne. Dieses Verhalten führt dazu, daß sich in Okklusion die Spitzenteile der Innenhöcker oberer Zähne in die bogenförmig longitudinal verlaufende Kaufurche des unteren Zahnbogens einfügen, während umgekehrt die Außenhöcker der unteren Zähne in die Kaufurche des oberen Zahnbogens eingreifen. Dadurch kommen von den nach außen und nach innen abfallenden Flächen der in zwei Reihen nebeneinanderstehenden Zahnhöckern oberer und unterer Zähne jeweils nur drei zu gegenseitiger Berührung, nämlich die zwei gaumen- und die innere wangenwärts gerichteten oben mit den zwei buccal- und der äußeren palatinalwärts gerichteten unten (Abb. 72). Da, wie wir schon erfahren haben, die Unterkieferzähne einwärts, die Oberkieferzähne auswärts geneigt in den Kiefern stehen, wird jetzt die Druckübermittlung vom Unterkieferbasalbogen auf jenen des Oberkiefers so erfolgen, daß sie zwar im ganzen von unten außen nach oben innen zu statthat, daß sie aber im Gebiet der Zahnkronen völlig vertikal erfolgt, somit eine doppelte Brechung der Druckfortleitung besteht (Abb. 72).

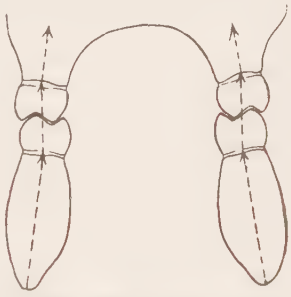


Abb. 72. Okklusionsverhalten im Molarenbereich (Frontalschnitt).

Zweitens stehen in Okklusion die oberen Zähne nicht völlig gleichmäßig über den unteren, vielmehr etwas serial verschoben zu ihnen, da sonst ja ein Ineinandergreifen der oberen und unteren Zahnhöcker ausgeschlossen wäre. Schon der breitkantige obere Mittelschneidezahn hat Kontakt mit beiden unteren Incisiven. Distalwärts ist überall diese Verlagerung der Oberkieferzähne den unteren gegenüber um eine halbe Zahnhöckerbreite nach hinten festzustellen. So kommt jeder einzelne Zahn — allerdings mit Ausnahme der mittleren unteren Schneidezähne und der hintersten oberen Molaren — zur Berührung mit zwei Gegenzähnen im anderen Kiefer (Abb. 84). Und gleichzeitig erfolgt ein ausgedehntes Ineinandergreifen abgeschrägter Zahnhöckerflächen nun auch in der sagittalen Richtung wie vorhin in der frontalen. Unter diesem Einfluß der in verschiedener Richtung schrägen Flächenberührung zwingen sich in Okklusion die Zähne gegenseitig in die richtige Stellung und stützen und halten sich in ihr. Der Aufhängeapparat der Wurzeln paßt sich diesen Bedingungen an, und es bleibt der Zustand so lange erhalten, als nicht aus Zahnverlust oder Zahn- bzw. Kieferschädigung das Gleichgewicht gestört wird.

Es ist klar, daß diese normale Okklusion je nach der geringeren oder größeren Höhenentfaltung der Zahnhöcker ein schwächeres oder stärkeres Über- und Ineinandergreifen der beiden Zahnreihen ineinander bedeutet und daß bei großen Höckern die gesamte Mastikationsfläche sowohl an Umfang wie an Rauhigkeit zunehmen, bei flachen Höckern sich umgekehrt mindern muß. Bezüglich der reinen Quetschdruckwirkung wird dies keinen Unterschied ausmachen, wohl aber bezüglich der Ausnutzung beim mahlenden Kauen, wofür sich eine rauhere

Fläche erheblich besser eignet und wobei scharfe Höcker leichter die Speisen festzuhalten und zu zermalmen vermögen.

Für diese Art des Kauens entscheidet der Abschnitt der Zahnbögen, wo zwei Zahnhöckerreihen bestehen. Das ist erst hinter dem Eckzahn der Fall. Die Fixation der Okklusion und Artikulation ist für die Seitenzähne mit ihrem präziseren Ineinandergreifen viel stärker als im Frontabschnitt der Zahnbögen. Es ist richtig, daß dabei das Schwergewicht auf den Molaren liegt. Den ersten Mahlzahn hat Angle sogar als den „Schlüssel der Okklusion" bezeichnet. Entwicklungsgeschichtlich gedacht ist dies nur teilweise richtig. Solange nur Vorderzähne bestehen, ist der Okklusionszustand wenig eindeutig bestimmt und leicht veränderbar, er wird bestimmter mit dem Erscheinen der ersten und namentlich der zweiten Milchmolaren, später bildet der erste Dauermahlzahn eine noch schärfere Bindung, bis schließlich alle Seitenzähne zusammen bestimmend wirken, wobei immer gleichzeitig auch die Artikulation, also die Beanspruchung bei bewegtem Unterkiefer ihre wichtigen Beeinflussungen geltend macht. Frisch durchgebrochene Zähne haben noch nicht das Maximum an Kontakt mit den Gegenstützen, dieses wird erst durch gegenseitiges Zuschleifen erreicht. Mit Recht hat Shaw[1]) betont, daß für das Gebiet der Seitenzähne eine ausschließliche Bestimmung des Artikulationsverhaltens durch die Molaren nicht bestehen kann, sondern daß auch den Prämolaren hierbei Bedeutung zukommt. Er sieht diese Beziehungen in einer etwas anderen Orientierung ihrer Innenhöcker zu den Außenhöckern als bei den Molaren.

Wie die Zahnbögen gekrümmt sind, so erfolgt die Okklusion der Zahnreihen ebenfalls in einer Kurve (*Okklusions-* oder *Kaukurve*), die von einer nach der anderen Seite, aber auch von hinten oben nach vorn unten etwas geschweift ist. Streng genommen müßte man zwei Okklusionskurven auseinanderhalten, je gegeben in der Lage der longitudinalen Kaufurche im oberen bzw. unteren Zahnbogen (M. Müller). Beide verlaufen nahezu parallel, erstere lagert um ein geringes höher und ist etwas weitergespannt. Für die Praxis begnügt man sich gewöhnlich mit der Niveaukurve, welche durch das Übergreifen der Außenhöcker oberer Seitenzähne bei zurückgezogener Wange festgestellt werden kann und nennt dann auch diese Okklusionskurve. Als *Speesche Kurve* spielt sie in der Literatur eine große Rolle (Abb. 73 *SK*). Graf v. Spee[2]) hat sie als die Schubkurve des Unterkiefers beim Vor- und Rückbiß aufgefaßt und gibt an, daß bei wohlgeformtem menschlichen Gebiß diese Kurve in Seitenansicht das Segment eines Kreisbogens sei, der beim Erwachsenen 6,5 bis 7 cm Radius habe und dessen Achse in der horizontalen Halbierungsebene der Augenhöhlen, etwas nach hinten von der hinteren Tränenbeinkante durchschneide. Richter[3]) nennt diese Achse die Pupillarachse und legt sie bei gerader Blickrichtung durch die Augenpupillen. Verlängert man die Speesche Kurve nach hinten, so tangiert sie, wie schon Spee selber erkannte, jederseits den am meisten vorspringenden Kontaktpunkt des in Anlehnung an das Tuberculum befindlichen Kieferköpfchens. In der Kurve liegen typischerweise die Außenhöckerspitzen der Seitenzähne des Oberkiefers, dagegen schneidet ihre Verlängerung in den Frontzahnabschnitt die Kronen dieser Zähne ungefähr in der Höhe, in welcher die Schneiden der unteren Incisiven bei Okklusion liegen. Es besteht aber keineswegs immer das von Spee angegebene Verhalten. Die Krümmung ist bald flacher, bald stärker.

[1]) Shaw: Die Prämolaren. Dent. record 1912 u. Zeitschr. f. zahnärztl. Orthop. 1912.

[2]) Spee, Graf F. v.: Die Verschiebungsbahn des Unterkiefers am Schädel. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1890, S. 285.

[3]) Richter: Der bilateral-symmetrische Kaumechanismus des Menschen. Dtsch. Monatsschr. f. Zahnheilk. Bd. 38, S. 337. 1920.

Frank[1]) fand Radien von 5,8 bis 21,2 cm. Nach M. Müller beträgt der Radius zumeist 8,5 cm, in anderen Fällen aber auch bis 6,5. Die einseitige Betonung, daß die Speesche Kurve vor allem Ausdruck der Schubbewegung des Unterkiefers nach vorn und hinten sei, hat der Erkenntnis ihrer wahren Bedeutung lange geschadet. Sie hängt wohl noch mehr mit den Seitenbißbewegungen zusammen.

Da es für praktische Bedürfnisse wichtig ist, sich über die relative Lage der gekrümmten Mastikationsfläche zum Gesichtsskelett Klarheit zu verschaffen, Lagebeziehungen, die im einzelnen recht verschieden sein können, arbeitet man vielfach auch mit einer Konstruktionsebene, die als *Okklusionsebene* (Abb. 73 *OE*) bezeichnet wird. Sie wird vorn über den Berührungspunkt der Schneiden beider unterer Mittelschneidezähne, hinten über die zweiten Unterkiefermolaren gelegt. In vielen Fällen läuft sie parallel zu der Camperschen Ebene (*CE*), welche am Lebenden leicht bestimmt werden kann und durch den tiefsten Punkt der Apertura piriformis nasi sowie die äußeren Gehörgangsöffnungen gelegt wird. Oft aber schneiden sich beide Ebenen in geringerer oder größerer Entfernung vor dem Mund.

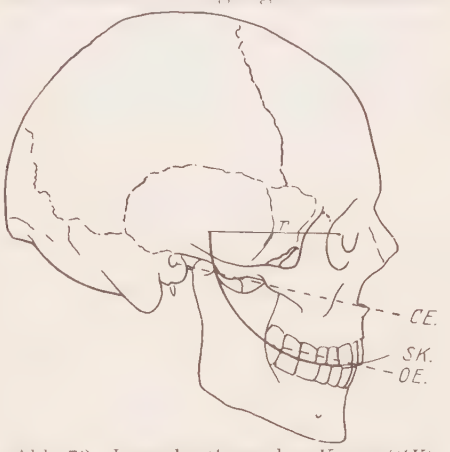


Abb. 73. Lage der Speeschen Kurve (*SK*), ihr Radius *r*. Lage der Okklusions- (*OE*) und der Camperschen Ebene (*CE*).

An dieser Stelle muß schließlich noch einer anderen für die praktische Zahnheilkunde wichtigen Relation gedacht werden, die auch für die Kieferkinematik Bedeutung hat. Bonwill gab schon vor längerer Zeit an, daß die Verbindungslinie der beiden Mittelpunkte an den Kieferköpfchen und deren Abstand vom Berührungspunkt der Schneiden der unteren Mittelincisiven (vorderer Dreieckspunkt) normalerweise ein gleichseitiges Dreieck (Abb. 74) bilden und daß durchschnittlich die Seitenlänge 10 cm betrage.

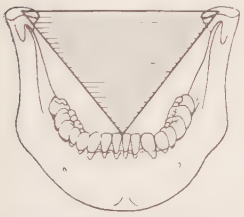


Abb. 74. Konstruktion des Bonwillschen Unterkieferdreiecks.

Dieses *Bonwill-Dreieck* gilt als Ausdruck einer normalen Unterkieferproportionierung. Wenn darin auch ein gewisser Schematismus enthalten ist, so hat sich doch das Arbeiten mit dem Bonwill-Dreieck im ganzen bewährt, obgleich gesagt werden muß, daß die nicht seltenen leichten Kieferasymmetrien darin keine Berücksichtigung finden und daß die Gleichseitigkeit des Dreiecks offenbar nur für die höheren Rassen einigermaßen als Regel gelten darf. Richter[2]) behauptete, daß man die Schenkellänge des Bonwill-Dreiecks am Lebenden leicht gewinne, wenn man die kleinste Stirnbreite messe, denn auch am Gesichtsschädel bestehe ein solches gleich-

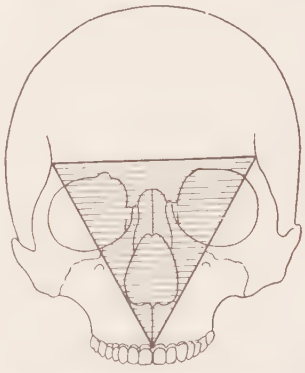


Abb. 75. Das Richtersche Gesichtsdreieck, welches gleiche Seitenlänge mit dem Bonwillschen Dreieck haben soll.

[1]) Frank, vgl. Max Müller: Artikulationsproblem 1925, S. 55.
[2]) Richter: Zitiert auf S. 310.

seitiges Dreieck in der Verbindung der Frontotemporalpunkte unter sich und mit dem Prosthionpunkt der Anthropologen (Abb. 75). Auch das mag in vielen Fällen wenigstens annähernd stimmen, ist aber so wenig immer ein genauer Anhaltspunkt wie die Richtersche Angabe, daß der Abstand der Kronenfortsatzspitzen am Unterkiefer stets völlig mit der Distanz der Mittelpunkte der Kieferköpfchen übereinstimme. Proportionale Relationen in den Massen des Gesichtsschädels und des Unterkiefers sollen keineswegs bestritten werden, da ja beide Teile unter dem Einfluß derselben Kraftwirkungen sich entwickelt haben und verharren, aber ganz so einfach, wie man es gerne sähe, liegen diese Beziehungen doch nicht.

2. Die Unterkieferkinematik und die bewegenden Kräfte.

Der Kiefermechanismus steht beim kautüchtigen Erwachsenen in einer ganz ausgesprochenen Beziehung zur Art der Nahrung, deren mechanische Verarbeitung er auszuführen hat. Das Kaugeschäft bestimmt den Ausbau der Werkzeuge und die Art des Bewegungsablaufes. Aber diese Kieferbewegungen sind ontogenetisch nicht die primären Verrichtungen. Die Funktionen, welche beim Säugling die Kieferklemme zu einem wichtigen Faktor des Sauggeschäftes machen, und daneben bei der Atmung, Lautgebung und dem Mienenspiel dienen, bleiben auch später bewahrt, treten aber mit dem Erscheinen von Zähnen und mit dem Ersatz ihrer ersten Serie, durch eine zu intensiveren Leistungen noch mehr befähigte zweite, dem Einfluß des Kaugeschäftes gegenüber stark zurück. Im Greisenalter, nach dem Zahnverlust, können sie aber wieder die vorwiegenden Funktionen des Kiefermechanismus ausmachen.

Dementsprechend ist in früherer Jugend und im hohen Alter der Kiefermechanismus erheblich freier und weniger in bestimmte Geleise gedrängt. Aber auch während der Höhe der Gebißentfaltung bleibt er nach den morphologischen Vorbedingungen mit einem beträchtlichen Grad mehrfacher Freiheit versehen und recht vielseitig verwertbar, wie vor allem eine Untersuchung der Bewegungsmöglichkeiten am Präparat beweist. Die relative Beschränkung, welche dagegen im Leben tatsächlich besteht, ist nur teilweise auf die Konfiguration der gelenkenden Teile und die Artikulationsweise der Zähne zu beziehen, sie ist vielmehr auch durch einen rein nervös vermittelten Zwangslauf des Unterkiefers [Braus[1])] bedingt, welcher aus dem Tonus und der Aktion der Kaumuskeln, vor allem der äußeren Flügelmuskeln, resultiert und die gewöhnliche Bewegungsart bestimmt.

Drei Arten von Bewegungsmöglichkeiten sind gegeben, nämlich die Öffnungs- und Schließbewegung, das Vor- und Zurückschieben und endlich die seitwärts gerichtete Unterkieferbewegung. Von diesen drei Einzelbewegungen wollen wir zunächst sprechen und die Darstellung ihrer eigenartigen Kombination beim Kauen einem späteren Abschnitt zuweisen.

a) Öffnungs- und Schließbewegung.

Nach dem Tode sinkt gewöhnlich der Unterkiefer in Öffnungsstellung zurück. Die hierbei auftretende Bewegung, welche sich an Präparaten jederzeit nachahmen läßt, ist gänzlich verschieden von der Öffnungsbewegung, die beim Lebenden stattfindet. Sie vollzieht sich nämlich, während die Kieferköpfchen in die Gelenkgruben gerutscht sind, um eine quere und ruhende Kondylenachse. Sie ist also eine reine Scharnierbewegung. Nach dieser Art öffnen und schließen die Raubtiere auch im Leben ihre Kiefer. Beim Menschen jedoch vollziehen

[1]) Braus: Anatomie des Menschen. Bd. I, S. 764. 1921.

sich diese Bewegungen anders. In der Ruhelage liegen ja die Köpfchen nicht im Grunde der Unterkiefergruben (vgl. S. 306), daher muß auch der Ablauf der Bewegung ein anderer werden. Bei jeder Kieferöffnung werden die von hinten her an die Gelenkhöcker angelehnten Kondylen gleichzeitig nach vorn und unten verlagert. Es findet eine Schlittenbewegung in den oberen und gleichzeitig eine Drehung der Köpfchen in den unteren Stockwerken beider Gelenke statt. Das Gelenksystem fungiert als transportables Gelenk und die Drehachse durch die Kondylen wandert während des Bewegungsablaufes. Der maximale Bewegungsumfang schwankt individuell erheblich. Braus gibt als Grenzwerte für den Abstand oberer und unterer Incisivenschneiden 3,2 bis 6,2 cm an und hält 4,4 cm für den Mittelwert.

Als *bewegende Kräfte* für die *Kieferöffnung* kommen in Betracht: die Mm. pterygoidei externi, die Mundbodenmuskulatur im Zusammenspiel mit den Zungenbeinfeststellern, sowie bei aufrechter Kopfhaltung die eigene Schwere des Unterkiefers und der ihm angeschlossenen Weichteile. Die Mundbodenmuskulatur kann die geschilderte Bewegung allein unmöglich herbeiführen, sie würde die Kondylen nach hinten und gegen die Pfannen drücken müssen. Die Schwere allein würde eine Translationsbewegung des Unterkiefers hervorrufen, zwar durch das Vorhandensein der Seitenbänder zugleich auch nach vorn verschieben, aber viel stärker nach unten ziehen. Selbst beide Kraftwirkungen zusammen können allein das nachgewiesene Resultat nicht veranlassen. So fällt wohl den äußeren Flügelmuskeln die weitaus wichtigste und namentlich beim Öffnen gegen Widerstände die völlig entscheidende Rolle zu und zwar vor allem der oberen Portion eines jeden dieser Muskeln [Chissin[1])]. Sie ist eine recht kräftige, annähernd horizontal gelagerte Muskelplatte, welche vorn breit am Planum infratemporale des Keilbeins entspringt und hinten nur wenig verschmälert in den ganzen Vorderrand des nach vorn unten geneigten Diskus einstrahlt. Ja dieser selbst läßt sich als Sehnenplatte des Muskelbauches auffassen, welche durch Vermittlung der Gelenkkapselrückwand hinten am Kieferköpfchenhals inseriert. Genaueres Zusehen ergibt dann, wie diese eigenartige Konstruktion einerseits um den Gelenkhöcker nach unten konvex, andererseits um das Kieferköpfchen noch oben konvex gewickelt erscheint, so daß bei der Aktion des Fleischteils der Diskus immer mit dem Gelenkhöcker in Kontakt nach vorn verschoben, gleichzeitig aber auch das Gelenkköpfchen hinten herabtreten und in öffnende Drehung kommen muß. Neuerdings spricht Fabian[2]) vor allem dem trichterähnlichen hinteren Teil des Mylohyoideus wichtigen Anteil bei der Öffnungsbewegung zu, die er fast als Subluxationsbewegung bezeichnen möchte.

Für die *Schließbewegung* kommt eine aktive Diskusverschiebung durch Muskelzug nicht in Frage, dieselben Kräfte, welche die schließende Drehung der Condyli herbeiführen, müssen auch die Rückverlagerung der Disci mitbewirken. Die Kondylen werden sich jetzt nach hinten und oben verschieben, aber, sofern annähernd vollständige Zahnreihen bestehen, nur bis zu der oben behandelten Ruhestellung und nur bei zahnlosen Kiefern mit der Möglichkeit einer Verlagerung bis in die Tiefe der Unterkiefergruben am Schädel. Eine Reihe besonders wirksamer Muskeln steht für den Schließvorgang zur Verfügung. Beim unbelasteten Kieferschluß fällt dabei die Leistung wohl ganz vorwiegend den Schläfenmuskeln zu, welche allein in annähernden Sagittalebenen liegen, und hierfür am besten geeignet sind. Man nimmt auch an, daß der Tonus der

[1]) Chissin: Über die Öffnungsbewegung des Unterkiefers. Arch. f. Anat. (u. Physiol.) 1906.

[2]) Fabian, H.: Studien zur Kaufunktion. Dtsch. Zahnheilk. 1925, H. 65.

äußeren Flügelmuskeln dabei als eine Art Bremsvorrichtung wirke und das Überschreiten der Ruhelagestellung verhindere. Beim festen Zubeißen und beim mahlenden Kauen tritt zur Temporalisaktion die kräftige Wirkung der jederseitigen Masseter-pterygoideus-internus-Schlinge hinzu und preßt die Gelenkköpfchen gegen die Tubercula an. Daß der Mechanismus von Kieferöffnung und Kieferschließung so außerordentlich leicht spielt, wie dies beim Sprechen sehr deutlich hervortritt, ist neben der großen Glätte und guten Schmierung der gelenkenden Teile vor allem darauf zurückzuführen, daß in den Kondylen eine Querwalzenkonstruktion gegeben ist, die gegen eine schiefe Ebene (Gelenkhöcker) sich anlehnt und wobei der im Gelenk erzeugte Druck fast ausschließlich in Bewegung umgesetzt werden kann.

Daß die Öffnungsbewegung des Unterkiefers beim Lebenden um eine gedachte und dabei wandernde Drehachse durch beide Kieferköpfchen erfolgt, ist mit den sich daraus für die Unterkieferverschiebung ergebenden wichtigen Folgen erst von Chissin, einem Schüler Strassers, klar betont worden. Seitdem haben vor allem Bennett[1]) und Gysi[2]), die beide gleiche Erkenntnisse selbständig gewonnen haben, Chissins Erfahrungen weiter ausgebaut. Auch Breuers[3]) Röntgenaufnahmen, allerdings an der Leiche, haben zur Anerkennung der neuen Anschauung beigetragen. Es ist wichtig, sich das Entscheidende völlig klar zu machen. Läge eine ruhende Drehachse vor, dann müßte bei der Öffnung jeder Unterkieferpunkt und also auch jeder Unterkieferzahnhöcker einen Kreisbogen beschreiben und alle Bögen wären konzentrisch. Daß dem keineswegs so ist, zeigt Abb. 76 nach Chissin. Der vordere Dreieckspunkt (Z), das Kinn (K) und der Kieferwinkel (W) legen bei fortschreitender Öffnung gänzlich verschiedenartige Kurven zurück, für die es kein einheitliches, während aller Bewegungsphasen vorhandenes Rotationszentrum geben kann. Die wichtigste Kurve ist aber die sog. *Achsenbahnkurve*, d. h. die gekrümmte Verschiebungsbahn des in ungleichem Tempo bei der Öffnung sich verlagernden und gleichzeitig drehenden Köpfchens. Sie ist keineswegs immer genau gleich. Namentlich bei defekten Gebissen bestehen auch nicht selten Assymmetrien beider Seiten. Im ganzen läßt sich sagen, daß die Kurve leicht S-förmig geschweift verläuft, und daß im allerersten Beginn der Öffnung die Achse nur langsam wandert, dann ihr Tempo beschleunigt und ziemlich stark nach unten, sowie etwas nach vorn, dann unter Beibehaltung der raschen Wanderung sich stärker vorwärts verschiebt und gegen Ende der Bewegung,

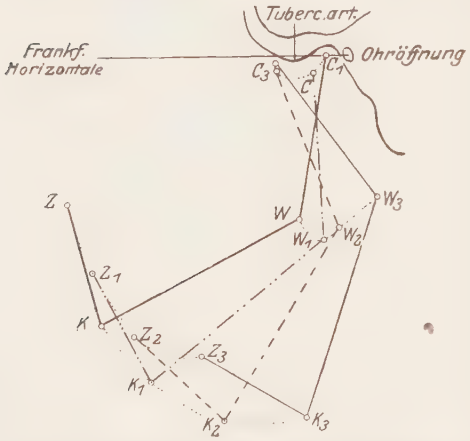


Abb. 76. Verschiebungsbahn des vorderen Dreieckspunktes (Z), Kinnes (K), Kieferwinkels (W) und des Condylus (C) bei der Öffnungsbewegung. (Umzeichnung nach Chissin.)

[1]) Bennett: Proc. of the roy. soc. of med. Bd. 1, Nr. 7. 1908; deutsch: Zeitschr. f. zahnärztl. Orthop. 1913.

[2]) Gysi: Beitrag zum Artikulationsproblem. Berlin 1908 u. Neuere Gesichtspunkte im Artikulationsproblem. Schweiz. Vierteljahrsschr. f. Zahnheilk. 1912.

[3]) Breuer: Röntgenbild des Kiefergelenkes. Österr.-ungar. Vierteljahrsschr. f. Zahnheilk. Bd. 36. 1910.

also bei maximaler Öffnung, wieder langsam fortschreitend, sich horizontal oder unter Umständen sogar ein wenig aufsteigend verlagert. Kein Zweifel, daß die Konfiguration der Tubercula, die Dicke der Disci und wohl auch die Rollenform und Stellung der Gelenkköpfchen den Verlauf der Kurve im Einzelfall beeinflussen werden.

b) Die Vor- und Rückschiebebewegung.

Bei leicht geöffnetem Unterkiefer, so daß die Zähne eben außer Artikulation kamen, ist ein Vorschieben desselben um im ganzen $^1/_2$ bis $1^1/_2$ cm leicht möglich. Während dieser extremen Bewegung, deren Umfang offenbar durch den Tonus der Schläfenmuskeln begrenzt wird, nur mimische Bedeutung zufällt, sind leichtere Grade des Vorschiebens wichtig für die Kautätigkeit. Erstens für das Abbeißen. Dabei werden die Schneiden der oberen und unteren Incisiven untereinander gebracht und nachdem der Bissen zwischen ihnen eingeklemmt wurde, streichen im Rückbiß die unteren Schneiden an den Palatinalflächen der oberen Frontzähne unter Druck vorbei, wodurch das Zerschneiden der Nahrungsteile zustande kommt[1]). Zweitens kommt der Vor- und Rückbißbewegung auch im Seitenzahnbereich beim mahlenden Kauen (sagittale Mahlbewegung) bedeutsame Wirkung zu, so daß wir hier nur diejenige Vor- und Rückschiebungsbewegung in Betracht ziehen wollen, welche sich in Artikulation der Zahnreihen abspielt oder wenigstens abspielen kann.

Bei ihr hat der Unterkiefer immer eine doppelte Führung. Einerseits bestimmen im Gelenksystem die Gelenkhöcker durch ihre Stellung und Krümmung die Gleitbahn der Disci, welche zusammen mit den Gelenkköpfchen durch die Horizontalkomponenten der äußeren Flügelmuskeln ihnen entlang nach vorn verschoben werden, andererseits greifen bei Scherenbiß die oberen Schneidezähne über die unteren und damit müssen die Palatinalflächen der oberen Frontzähne die Gleitbahn für die Unterkieferschneiden werden. Aber auch das Ineinandergreifen der Höcker an den Seitenzähnen wird bestimmend mitwirken können. Es hängt also der Ablauf der Vorschiebebewegung in Artikulation der Zähne und ebenso auch die Gegenbewegung von verschiedenen Einzelfaktoren ab, wozu noch die Lage der Okklusionsebene im Gesamtschädel und die Krümmung der Okklusionskurve zu zählen sind.

Es gibt Fälle, wo ein so vollkommener Grad von Harmonie aller dieser Beziehungen besteht, daß sich die Vor- und Rückschiebebewegung, wie zuerst Wallisch[2]), zu Unrecht mit Verallgemeinerung annahm, als typische Parallelverschiebung des Unterkiefers unter Erhaltung voller Artikulationsfähigkeit für alle Zähne abzuspielen vermag. Diese Verlegung geschieht im ganzen schräg nach vorn und unten, für die Kondylen in gleichem Grade wie für die unteren Schneidezähne, aber nie in gerader, sondern in einer Kurvenbahn hauptsächlich bestimmt durch den Krümmungsgrad der Gelenkhöcker. Besonders bei Kindern mit Milchgebiß findet man solche Befunde noch ziemlich häufig. Aber nach dem Zahnwechsel haben nur noch verhältnismäßig sehr wenig Menschen einen mechanisch höchstwertigen Kieferapparat und gerade der Ablauf ihrer Vorbißbewegung wird zur Probe für die größere oder geringere Vollkommenheit der konstruktiven Ausführung. Sobald nämlich die vordere und hintere Unterkieferführung nicht in ganz genau gleichartigen Relationen stehen, kann der Vorbiß in Artikulation

[1]) Victor Frank (Die sagittalen Kieferbewegungen. Inaug.-Dissert. Hamburg 1922) stellt den Vorgang des Abbeißens etwas anders dar, nimmt als Ausgangslage eine maximale Vorschiebung an und kommt zur Vorstellung, daß nur in der Anfangsphase ein Abbeißen, gegen Ende vielmehr ein Abreißen hervorgebracht werde.

[2]) Wallisch: Zitiert auf S. 305.

der Zähne sich nicht mehr als einfache Schlittenbewegung abspielen, dann tritt zu der Unterkiefervorschiebung ein wechselnder Grad von Rotation im unteren Gelenkstockwerk hinzu und dann wird auch die Artikulation oftmals nicht mehr für alle Zähne gleichzeitig bewahrt bleiben.

Zur Klärung dieser schwierigen Verhältnisse sind in Abb. 77 in schematischer Weise zwölf Einzelzustände wiedergegeben. Bei den sechs oberen ist das Tuberculum flach, bei den sechs unteren stark gekrümmt angenommen.

Abb. 77. Schematische Darstellung der Vorbißbewegung unter verschiedenen Bedingungen (vgl. Text).

In den drei senkrechten Reihen (*A*, *B*, *C*) liegt die Okklusionsebene verschieden, aber in allen vier untereinanderstehenden Befunden jeweils gleich. Endlich ist für die erste und vierte Querreihe eine stärkere, für die zweite und dritte eine sehr flache Krümmung der Okkusionskurve angenommen. In allen Fällen ist gestrichelt die Okklusionslage des Unterkiefers, und voll ausgezeichnet die Vorschiebelage bei einer möglichst weitgehenden Artikulation im Zahnbereich wiedergegeben. Dabei ist auf die Einzeichnung der Zahnhöcker verzichtet, um möglichst einfache Bilder zu erhalten. Es zeigt sich, daß nur in einem einzigen

der theoretisch angenommenen Fälle eine ganz vollständige Artikulation durch einfache Parallelverschiebung des Unterkiefers erreicht wurde (*B* 2). Andere Fälle (*A* 2 und 4, *C* 4) kommen dem vorigen Zustand nahe. Im übrigen aber ist die Artikulation im Vorbiß nur noch eine ausgesprochen streckenhafte und bald besteht am vorderen, bald am hinteren Ende der Zahnreihen, oder sogar an beiden Enden, ein deutliches Klaffen derselben. Dabei ist diese, nur noch partielle Artikulation der Zähne in den Einzelfällen auf verschiedene Weise erreicht worden. Vergleicht man nämlich jeweils die gestrichelte und die voll gezeichnete Unterkieferkontur, dann ist leicht erkennbar, daß nicht nur Parallelverschiebung, sondern auch Rotation um die quere Kondylenachse vorkam und zwar in *C* 1 eine ganz leichte Öffnungs-, in *A* 3 und 4, *B* 3 und 4, sowie in *C* 2 bis 4 eine leichte Schließungsrotation.

Der Rückbiß, welcher, wenn unter Druck erfolgend, mechanisch nutzbar wird, muß also ebenfalls in Kombinationsbewegung statthaben. Zusammenfassend und nur das wichtigste betonend, läßt sich also sagen, daß die Vor- und Rückbißbewegung nur dann sich einigermaßen als reine Gleitbewegung abspielen wird, wenn einem flachen Tuberculum eine entsprechend flache bzw. einem stark gekrümmten Tuberculum eine entsprechend konvexe Okklusionskurve entspricht. Indem aber die Tuberculumbildung und die Verlängerung der Okklusionskurve nach hinten erst im Kindesalter ganz allmählich erfolgen und mit den Wachstumsprozessen am Schädel zusammenhängen, welche nicht ausschließlich nur unter dem Einfluß der Kiefermechanik stehen, ist daran zu denken, daß vielleicht ein Moment, das wir bisher nicht erwähnten, für diese Unterschiede zwischen dem in der Jugend vollkommeneren und dem später meist weniger harmonischen Zustand verantwortlich gemacht werden kann. Wir erinnern daran, daß sich die Lage der Jochbogenpfeiler zu den oberen Seitenzähnen im Lauf des Kindesalters erheblich ändert. Seine Einpflanzung in den oberen Basalbogen erfolgt nämlich zuerst über dem ersten Milchmolaren, später liegt sie über dem zweiten, bei Beginn des Zahnwechsels schon über dem ersten Dauermolaren und später bisweilen noch etwas weiter nach hinten. Mit anderen Worten heißt das, daß die Hauptdruckfortleitung über die Zähne in dem Oberkiefer im seitlichen Kiefergebiet zu verschiedenem Alter graduell in verschiedenen Bahnen statthat und da auch der Grad dieser Verschiebung der oberen Seitenzähne gegenüber den Jochbogenpfeilern individuell verschieden weit geht, dürften eben daraus für Tuberculumbildung und Okklusionskurvenausgestaltung eine Fülle von Besonderheiten hervorgehen, die hier nicht weiter verfolgt werden können.

Was die vordere Unterkieferführung betrifft, so wird dieselbe in der großen Mehrzahl der Fälle durch die palatinalen Flächen der oberen Frontzähne übernommen. Der Winkel, welchen diese mit der Kauebene bilden, wird als Schneidezahnführungswinkel bezeichnet. Er kann bis zu 70° betragen, Gysi nimmt ihn im Mittel mit 60° an, in vielen Fällen ist er kleiner und bei Zangenbiß sinkt er auf 0°. Bei diesem fällt also die vordere Unterkieferführung ausschließlich den Seitenzahnhöckern mit den nach mesial geneigten Flächen für die Unterkiefer-, und den nach distal geneigten Flächen für die Oberkieferzähne zu, während denselben Zähnen bei Scherenbiß nur in mechanisch besonders günstig gelagerten Fällen neben der Frontzahnführung Mitbestimmung zukommt. Das Schwergewicht liegt dann auf den Molaren.

Bei reiner Unterkieferparallelverschiebung wird dieses Gleiten an den gegenüberstehenden Höckerflächen in Parallelen zur Schneidezahnführungsebene erfolgen müssen (Abb. 78), nicht aber, wenn gleichzeitig eine Kieferrotation mitspielt (*c*). Es ist namentlich Eltner[1]) gewesen, der dem Studium der Ver-

[1]) Eltner, E.: Mechanik des Unterkiefers. Dtsch. Zahnheilk. 1911, H. 20.

kehrslinien der Zahnhöcker in der Öffnungs- und Vorbißbewegung besondere Aufmerksamkeit geschenkt hat, um daraus Schlüsse für die Mechanik der Kaufläche zu ziehen. Es kann hier nur das wichtigste in Kürze eingeschaltet werden.

Bestände reiner Scharnierbiß, dann würden bei der Kieferöffnung alle Zahnhöckerspitzen der unteren Seitenzähne Kreisbögen um die ruhende Kondylenachse zurücklegen (Abb. 78a). Aber diese Kreisbögen, in deren Verlaufsrichtung sich beim Kieferschluß auch die Kraftwirkung der einzelnen Zähne geltend machen muß, treffen auch nicht unter denselben Winkeln auf die Kauebene. Sie stoßen im vorderen Abschnitt steiler, im hinteren schräger auf sie, und zwar wird der Gegensatz um so ausgeprägter sein, je höher der aufsteigende Kieferast ausgebildet ist, je tiefer also die Kauebene unter den Kondylen lagert. Die Stellungs- und Einpflanzungsweise der Unterkieferzähne im Kiefer muß mit diesen Beziehungen Zusammenhang haben. Und da eben die Lage der Kauebene und die Höhe und Steilheit der Kieferäste wechselt, resultieren daraus individuell etwas variierende, zum guten Teil mechanisch bedingte Stellungsverschiedenheiten der hinteren und vorderen Zähne. Da außerdem die Kaufläche des Unterkiefergebisses nicht horizontal, sondern konkav gewölbt verläuft und auch die Öffnungsbewegung keine reine Scharnierbewegung ist, werden die Beziehungen noch verwickelter, worauf hier aber nicht eingegangen werden kann. Immerhin wird klar, daß — was auch tatsächlich zutrifft — eine in den Einzelabschnitten der Zahnreihen verschiedene Beeinflussung der Zahnhöckerflächen, die beim reinen Schlußbiß aneinander gleiten, hervorgehen wird, und es ist von vornherein zu erwarten, daß nach hinten die Zahnhöcker weniger steil gebaut sein werden als weiter vorn, um diesen mechanischen Bedingungen zu entsprechen. Da aber auch die Vorbiß-Rückbißbewegung ihren Einfluß jetzt nur auf andere dieser Höckerteilflächen, und zwar verschieden geltend macht, je nachdem, ob der Vorbiß in Gleitung oder in Gleitrotation erfolgt, so wird auch der Höckerabschliff nicht an allen Zähnen in gleicher Neigung statthaben können. Vom Einfluß der Unterkieferseitenverschiebung ist dabei noch abgesehen. Im ganzen ist also der Eindruck zu gewinnen, daß die nach vorn geneigten Flächen an den Zahnhöckern der unteren und die nach hinten gerichteten an jenen der oberen Seitenzähne in besonders engen Beziehungen zur Vor-Rückbiß-, die nach hinten geneigten der unteren und die nach vorn geneigten der oberen Seitenzähne zur Öffnungs-Schließbewegung des Unterkiefers stehen müssen. Die mechanische Auswirkung kommt durch Gleiten an den Gegenflächen bei jeder der beiden Bewegungsarten zur Geltung.

Abb. 78. Verkehrslinien *a* beim Scharnierbiß, *b* beim Vorbiß bei Annahme, daß die Condylusachse sich parallel zum Schneidezahnführungswinkel vorschiebe; *c* beim Vorbiß in Parallel- und Rotationsbewegung. (Nach Eltner 1911.)

Die eigentlichen *Vorzieher* des Unterkiefers sind die äußeren Flügelmuskeln im Zusammenspiel ihrer beiden Köpfe. Geschieht der Vorbiß unter stärkerer Druckanwendung, dann kommen immer auch die Masseter-pterygoideus-internus-Schlingen in Aktion. Selbst die vordersten Teile der Schläfenmuskeln haben

eine leichte Propulsionswirkung, es ist aber kaum anzunehmen, daß sie eine besonders nennenswerte Rolle spielen. Die *Rückschiebung* erfolgt durch die Temporales, und zwar durch ihre hinteren Drittel. Hat gleichzeitig Druck auf die Zähne statt, dann treten offenbar umfänglichere Temporalesabschnitte in Kontraktion und ermöglichen eine erhebliche scherende Wirkung der Seitenzähne. Als Rückzieher werden öfters auch die Digastrici bei festgestelltem Zungenbein genannt, Strasser konnte sich davon nicht überzeugen. Auch ob Genio- und Mylohyoideus für gewöhnlich mitspielen, ist fraglich.

c) Die Seitwärtsbewegung.

Der Seitwärtsbewegung des Unterkiefers, die keineswegs eine Lateralverschiebung desselben ausmacht, kommt beim mahlenden Kauen außerordentliche Bedeutung zu. Ihre anschauliche Darstellung bietet ganz erhebliche Schwierigkeiten, weil Verlagerungen in den drei Richtungen des Raumes berücksichtigt werden müssen. Schon Ferrein (1744) hatte erkannt, daß bei der Seitwärtsbewegung die vorher horizontale Kaufläche des Unterkiefers seitenschräg und etwas nach vorn geneigt wird, also der ganze Unterkiefer in eine Schräglage gelangt und die beiden Gelenkköpfchen dann nicht gleich hoch stehen. Im ganzen läßt sich sagen, daß bei der Seitwärtsbewegung jeweils der Condylus jener Seite, nach welcher der Unterkiefer bewegt wird, eine *größere* Ortsveränderung *nicht* erfährt (man nennt ihn, leider leicht mißverständlich, daher den „ruhenden" Condylus), und sich im großen ganzen um sein eigenes Zentrum dreht, indessen das Köpfchen der Gegenseite einen beträchtlichen Weg zurücklegt („wandernder" Condylus). Es wird mit seinem Diskus dem Gelenkhöcker entlang durch Gleitung im Bogen abwärts und nach vorn geführt und steht somit am Ende der Seitwärtsbewegung unter seinem Gelenkhöcker. Will man die Bahn beschreiben, welche das wandernde Köpfchen dabei zurücklegt, dann läßt sie sich annähernd als Ausschnitt einer weitgewickelten Spirale schildern, deren Achse fast senkrecht durch das Zentrum des ruhenden Condylus geht. Freilich ist diese Darstellung nur cum grano salis richtig und stimmt im einzelnen nicht völlig mit den tatsächlichen Verhältnissen überein. Aber es ist doch ratsam, zunächst von dieser präliminaren Vorstellung auszugehen und sich die Folgen klarzumachen, welche aus dieser Bewegungsart entspringen müßten. Abb. 79 sucht das bezüglich der Unterkieferverlagerung, einerseits durch Projektion auf die Horizontalebene (*A*), andererseits auf eine hinter den Gelenken

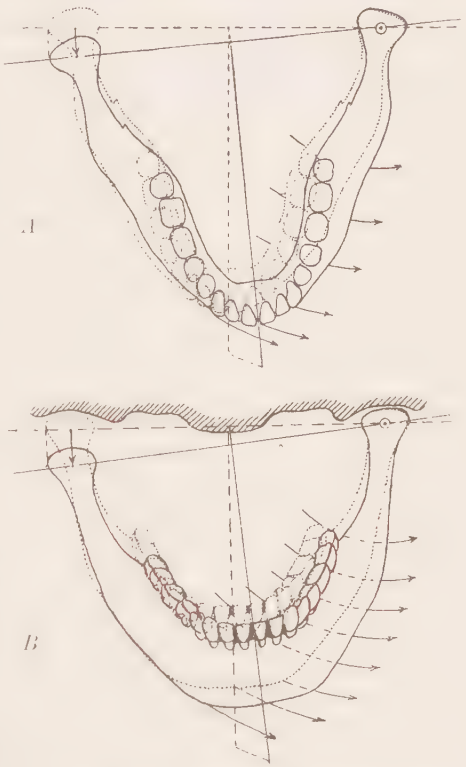


Abb. 79. Schematische Darstellung der Seitwärtsdrehung des Unterkiefers bei Annahme eines ruhenden Drehzentrums im linken Gelenkköpfchen. In *A* Horizontal-, in *B* Frontalprojektion. (In Anlehnung an Fick 1911.)

liegende Frontalebene (*B*) festzuhalten. Dabei ist die Unterkieferdrehung nach links angenommen, könnte aber genau so gut auch nach rechts gezeichnet werden, indem ja die Seitwärtsbewegung abwechselnd in beiden Richtungen vorkommt. Hier also ist das linke Köpfchen das ruhende, während das rechte sich in *A* nach vorn, und wie *B* zeigt, auch nach unten verlagert hat.

In beiden Projektionen beschreiben alle Unterkieferzähne und alle Punkte am Unterkiefer Kreisbögen um das Zentrum im linken Köpfchen und die Frontzähne verschieben sich etwas nach vorn, aber stärker nach links und unten, indessen für die Seitenzähne auf der Seite des ruhenden Condylus mehr ein Seitwärts-, auf jener des wandernden mehr ein Vorwärts- und Abwärtsverlagern statthat. Will man durchaus von Drehachsen sprechen, statt von einem Drehzentrum, was hier näher läge, dann müßte man für die Exkursion in der Horizontalebene eine Vertikalachse, für jene in der Frontalebene eine Sagittalachse durch das Zentrum des ruhenden Köpfchens annehmen. Die Kondylenquerachse ginge beidemal natürlich durch das Drehzentrum, würde aber jeweils am Ende der Bewegung eine schräge Lage haben.

Bestünde kein Tiefertreten des wandernden Condylus, wie es durch das Vorhandensein des Tuberculums bedingt ist, dann vermöchte sich die Seitwärtsbewegung als einfaches Kreiseln um eine senkrechte Vertikalachse durch den ruhenden Condylus abzuspielen, dann wäre Abb. 79 *A* vollkommen richtig, während sie tatsächlich durch Nichtberücksichtigung der perspektivischen Verkürzung, die bei der Schrägstellung des Unterkiefers zustande kommen muß, eine Fehlerquelle birgt. Es wäre denkbar, daß vor dem Auftreten der Tubercula sich die Seitwärtsbewegung in dieser Weise abspielen könnte. Jedoch ist selbst beim Säugling, der schon zu ergiebiger Seitwärtsbewegung befähigt ist, der Ablauf in der Regel deutlich anders. Die große Freiheit seines Gelenkmechanismus erlaubt nicht nur das starke Vorschieben des wandernden, sondern auch eine allerdings geringere Verschiebung des sog. ruhenden Köpfchens. Es kann nach außen und unter Umständen auch nach vorn oder innen gleiten. Die Bewegung erfolgt also durch beiderseitige und nur auf beiden Seiten ungleich ergiebige und oft ungleich gerichtete Gleitung. Wollte man hier nach einer senkrechten Drehachse suchen, dann müßte sie zwischen beiden Kondylen, in der Regel näher am weniger sich verschiebenden Köpfchen, gefunden werden, aber sie würde im Einzelfall auch nicht immer an der gleichen Stelle liegen, wohl auch während der einzelnen Bewegungsphasen wandern, denn diese Seitwärtsbewegung des Säuglings wird durch keinerlei ausgeprägte Führung eingeengt und kann sich sehr variabel abspielen.

Mit dem Auftreten von Zähnen leitet sich langsam auch die Tuberculumbildung ein. Im Zusammenhang damit fängt die große Freiheit in den Seitwärtsbewegungen des Unterkiefers an, sich zu mindern. Das variable Flächengleiten nach den Seiten wird zusehends zu einer dreidimensionalen Bewegung und diese fährt sich in bestimmtere Geleise ein. Es ist festzuhalten, daß dieser Umgestaltungsprozeß sich in einer langen Zeitspanne ganz allmählich vollzieht. Entscheidend ist offenbar die Ausbildung besonderer Führungen des Unterkiefers, nämlich einer vorderen, welche sich aus dem gegenseitigen Eingreifen der beiden Zahnreihen ineinander ergibt und die Seitwärtsbewegung in Artikulation der Zähne beschränken muß, sowie einer hinteren durch die Ausbildung der Gelenkhöcker. Deren Entstehung haben wir uns in engster Beziehung zur Entwicklung der vorderen Kieferführung und der Kaudruckfortleitung im Oberschädel vorzustellen, immer aber auch daran zu denken, daß gleichzeitig und ständig auch der Bewegungsmodus in den Gelenken mitgespielt hat und somit auch seine Wandlungen wechselnde Ansprüche gestellt haben.

So wird in der Entwicklung im Kindesalter auf die anfänglich größere Freiheit der Seitwärtsbewegungen teilweiser Verzicht geleistet und damit schränkt sich namentlich der Umfang der Gleitung des verhältnismäßig ruhenden Condylus ein, aber ein wirklich ruhender, sich nur um sein eigenes Zentrum drehender, wird er wohl nie. Damit ist unsere obige Annahme als Schematisierung gekennzeichnet, die nur die gröberen Verhältnisse im Auge hatte und also einer Richtigstellung bedarf, wodurch natürlich auch der Verlagerungsvorgang im Zahnbereich sich etwas abändern wird. Sehr lange hat man nach einem Normalverhalten in der Ortsveränderung des „ruhenden" Köpfchens und dementsprechend nach einer normalen Drehachse der Seitwärtsbewegung gesucht. Die ganz verschiedenen Resultate, zu denen die zahlreichen Forscher kamen, kennzeichnen den Irrweg aus falscher Fragestellung. M. Müller bringt in seinem Buch über das Artikulationsproblem eine recht eindringlich wirkende Zusammenstellung. Danach bleibt der ruhende Condylus an Ort und Stelle und rotiert nur um seine Achse (in der Anschauung von Bonwill, Turner, Amoedo), er verschiebt sich nur nach außen (nach Fick), nach außen und abwärts (nach Bennett, Gysi), nach außen und aufwärts (nach Walker, Andresen), nach außen und rückwärts unter gleichzeitiger Rotation (nach Meyer, Henke, Walker, Ulrich, Warnekros, Gysi, Breuer), nach vorwärts (nach Gysi, Andresen). Da es sich hier um Angaben zuverlässiger Beobachter handelt, von denen jeder das Hervorstehende seiner Erkenntnis auszudrücken sucht, manche auch ihre Ansichten mit der Zeit gewechselt haben, und es ganz ausgeschlossen ist, daß etwa alle diese Exkursionen gleichzeitig oder nacheinander bei einem und demselben Individuum ständig vorkommen könnten, liegt die Folgerung auf der Hand, daß die Seitwärtsbewegung genau so, wie sie für den wandernden Condylus sich je nach der Stellung und Krümmung der Tubercula verschieden abspielen muß, auch für den ruhenden Condylus nicht bei allen Individuen völlig gleichartig abläuft. In den meisten Fällen ist zu Beginn der Seitwärtsexkursion eine kleine Verschiebung des ruhenden Gelenkköpfchens nach lateral festzustellen (Bennettsche Seitenexkursion), also eine Rotationsbewegung mit Transversalverschiebung. Aber auch dieses ist nicht immer der Fall. Im übrigen aber kommen meist geringe Verlagerungen nach hinten oder vorn, auf- oder abwärts hinzu und immer geht eine Kreiselung damit einher. Vor Verallgemeinerungen in der Schilderung aber hat man sich zu hüten.

Wie gewohnheitsmäßige Übung die Handschrift und Gangart der Einzelnen bestimmt, so auch bezüglich der Kieferbewegungen (M. Müller). Nur wird es hier leichter, zu zeigen, daß es nicht nur nervös bedingte, sondern zum Teil auch ganz deutlich morphologisch begründete Beziehungen sind, welche mitspielen. Wir glauben, daß die Tuberculumbildung eine Art Engramm, hervorgehend aus den hervorstechenden Kieferbewegungen, für einen jeden Einzelfall vorstellt, und selber wiederum mit dem Artikulationsverhalten der Zahnreihen genetische Beziehung hat. Es wird immer Gysis Verdienst bleiben, am nachdrücklichsten auf den individuellen Bewegungstypus hingewiesen zu haben, dessen Erkenntnis insbesondere für prothetische und orthodontische Maßnahmen wichtig ist. Aber er selbst hat sich auch erst langsam von der Fiktion typischer Drehachsen lösen können. Wohl am radikalsten hat sich Fehr[1]) geäußert, welcher das Bestehen eines Rotationszentrums für die Seitenbewegung überhaupt bestreitet und von einer nach allen Seiten des Raumes freien Verschiebungsmöglichkeit der Köpfchen und also auch der Kondylenquerachse spricht. Darin ist

[1]) Fehr, C. U.: Das Artikulationsproblem und ein neuer Artikulator. Dtsch. zahnärztl. Wochenschr. 1921, Nr. 32.

ein richtiger Grundgedanke enthalten, aber auch die Gefahr eines Mißverstandenwerdens aus übertriebener Verallgemeinerung. Wir brauchen nach unseren Ausführungen kaum näher auf die Drehachsenfrage einzugehen, ist es doch klar geworden, daß es feststehende und konstante Drehachsen für die Seitenexkursion in der Regel nicht geben kann. So bleibt auch bei der Seitwärtsbewegung nur die Möglichkeit von Momentanachsen zu sprechen, welche während des Ablaufs des Bewegungsvorganges ihre Lage und Richtung ändern. Für das praktische Bedürfnis des Baues von Artikulatoren, Instrumente, welche am Modell die jedem Individuum zukommende Bewegungsart mit größtmöglicher Treue nachzuahmen gestatten sollen, hat das Achsenproblem größere Bedeutung. Aber die Forderungen, für alle Fälle den individuellen Bewegungstypus zu gewährleisten, ist außerordentlich schwer zu verwirklichen, was allein schon aus der sehr großen Zahl von verschiedenen Artikulatorkonstruktionen hervorgeht, die erfunden worden sind. Keiner von allen entspricht restlos allen Bedarffällen, der erfahrene Praktiker aber kann mit vielen von ihnen weise arbeiten.

Haben wir bisher vorwiegend den Ablauf der Seitwärtsbewegung im Gelenksystem ins Auge gefaßt, so ist es durchaus notwendig, die damit in Zusammenhang stehende Ortsveränderung der Unterkieferzähne gegenüber den Zähnen des Oberkiefers während der Exkursion noch genauer zu beachten. Nur soweit sind ja Seitwärtsbewegungen in Artikulation der Zähne möglich, als nicht die ineinander eingreifenden Zahnhöcker es ausschließen. Es wird also die Höckerstellung, aber auch die Höckerform und -höhe einen bestimmenden Einfluß auf den Bewegungsablauf haben müssen.

In vielen Fällen kauen wir abwechselnd auf der linken und der rechten Seite, in anderen, namentlich am Anfang der Bissenverarbeitung auch beidseitig zu gleicher Zeit. Gegen Ende der Bissenzermalmung wird die Leistung immer typisch einer Kieferseite zugewiesen. Es ist jene des sog. ruhenden Köpfchens, die daher *Arbeitsseite* genannt wird, während die andere (Seite des wandernden Condylus) *Balanceseite* heißt. Durch den Wechsel zwischen Arbeits- und Balanceseite muß also das Höckerverhalten der Seitenzähne derartig sein, daß sowohl die Seitwärtsbewegung nach links, als auch jene nach rechts keine Behinderung, sondern nutzbare Auswirkung durch Höckergleiten erfährt. Die unteren Zahnhöcker müssen so stehen, daß sie zwischen den oberen sich in Kurven verschieben können, welche zunächst als Kreisbögen um das Zentrum im linken bzw. rechten Kieferköpfchen gedacht werden dürfen (Abb. 80). Diese Annahme einer Bewegung in ausgeprägten Kreiskurven um die Köpfchenzentren wird aber nur dann richtig sein können, wenn sich die Seitwärtsbewegung wirklich um ein ruhendes Condyluszentrum abspielt. Sobald jedoch der „ruhende" Condylus bei der Seitwärtsbewegung sich zugleich auch verschiebt, muß der Kurventypus ein anderer werden, denn die Endlage entspricht ja sowohl der Kreiselung als auch der zugleich erfolgten Ortsverschiebung des Drehzentrums. In Abb. 81 ist der Versuch gemacht, die Folgen für die Bewegungsbahn des Unterkiefers und seiner Zähne in horizontaler Projektion graphisch zum Ausdruck zu bringen. Gezeichnet sind nur die Bonwillschen Dreiecke (*a*, *b*, *c*) und zwar gestrichelt in der Ausgangslage. *a* und *b* sind die beiden Gelenkköpfchen, *a* der wandernde, *b* der sog. ruhende Condylus. In allen drei Fällen ist außerdem die Verlagerung

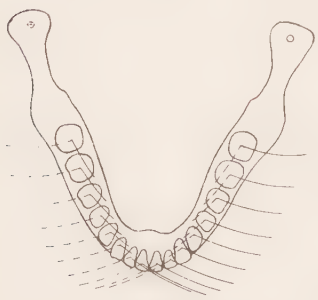


Abb. 80. Verkehrsbahnen für die Unterkieferzähne bei der Seitwärtsbewegung. (Nach Fick.)

des Dreiecks (jetzt a', b', c') bei einfacher Kreiselung um b mit zarter Kontur, sowie auch die Verschiebung eines Punktes (*) an jedem Seitenschenkel, der ungefähr dem ersten Mahlzahn entsprechen wird, als dünne Kurve gezeichnet, die auf der Arbeitsseite absichtlich nach *′ verlängert worden ist. Endlich ist mit fetten Linien die Lage der Dreiecke (jetzt a' bzw. a'', b', c'') gezeichnet, wenn gleichzeitig auch eine Ortsverlagerung des Condylus nach hinten (A), außen (B) bzw. vorn (C) stattgefunden hat. Der Weg, welchen in diesen Fällen der erste Molar beschreibt (fette Kurve), ist für die drei Annahmen ein gänzlich verschiedener. Bei der Benettschen Lateralverschiebung (B) ist er jenem der einfachen Kreiselung um das ruhende Köpfchen noch am ähnlichsten, stärker weicht er ab bei gleichzeitiger Rückschiebung des Drehzentrums (A), ganz anders wird er auf beiden Kauseiten namentlich bei Vorschiebung werden müssen, die selbst-

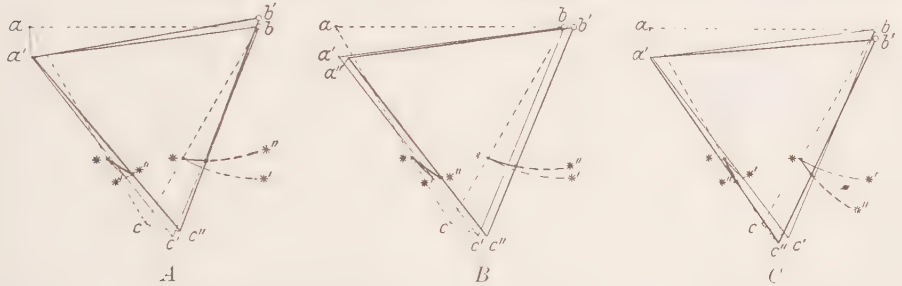


Abb. 81. Lageverschiebung des Bonwillschen Dreieckes (a, b, c) bei Kreiselung um den Condylus b (a', b, c') und bei gleichzeitiger Verschiebung des Condylus b nach hinten (A), außen (B) oder vorn (C). Das Dreieck dieser 3. Stellung fett gezeichnet. Die Verkehrsbahn des 1. Molaren (*) nach *′ und *″ ist für beide Kieferreihen angegeben, für die linke aber verlängert, um das Kurvenverhalten deutlicher zu machen.

verständlich nur dann möglich sein könnte, wenn gleichzeitig auch ein Tiefertreten des Köpfchens erfolgt wäre.

Hierdurch werden wir dazu veranlaßt, auch die Verschiebungen des sog. ruhenden Köpfchens in frontaler Richtung ins Auge zu fassen und in ihren Folgen für die Bewegungsbahn unterer Seitenzähne zu betrachten (Abb. 82). Hierbei muß die Schrägstellung der Kaufläche nach den Seiten verschiedene Neigung bekommen, je nachdem, ob das Köpfchen neben der Drehung um sich selbst in loco bleibt (A), nach außen wandert (B), sich nach oben (C) oder unten (D) verschiebt. Die entstehende Veränderung in der Gegenstellung oberer und unterer Zahnhöcker, vor allem auf der Arbeitsseite des Kiefers, geht aus der Abbildung sehr klar hervor.

Nun bringe man sich zum Bewußtsein, daß die Zähne schon vor ihrem in Aktiontreten, in der Konfiguration ihrer Kauflächen, vollständig ausgebildet sind, beim Durchbruch noch kurze Wurzeln und verhältnismäßig nachgiebige Befestigung haben und sich daher einigermaßen durch Verschiebung und evtl. Drehung den Bedingungen, welche der Bewegungsmechanismus der Kiefer setzt, einzuordnen vermögen. Auf dieser Einstellung, wozu später durch Höckerabschliff noch gewisse Korrekturen an den Kauflächen treten können, beruht jener durchaus notwendige feinere Ausgleich zwischen dem anfänglich sehr freien Mechanismus der Unterkiefergelenkung und jenen typischen Bewegungsweisen, mit denen der Unterkiefer die ihm zugewiesene Aufgabe der Nahrungsverarbeitung ausführt. Da gerade die Seitwärtsbewegung beim Mahlen mit starker Kraftwirkung und wechselnden Kraftrichtungen arbeitet, wird ein gutes Einspielen ihrer Geleise besonders wichtig. Es wird aber gar nicht immer in völlig gleich-

artiger Weise zustande kommen können, weil ja die Zahnanlagen nicht immer genau gleichgeformte Produkte und die Einordnung in den Kiefern nicht immer genau gleiche Verhältnisse schaffen kann und so kommt neben der feineren Korrektur durch Abschliff, ja noch wichtiger und noch früher einsetzend eine Korrektur durch Modulation des Bewegungsablaufes unter Bewahrung geringerer oder stärkerer, im Einzelfallverschieden gerichteter Verschiebung des Drehzentrums im „ruhenden" Kieferköpfchen hinzu. Jetzt erst haben wir die volle Bedeutung jener auf den ersten Blick so leicht gering geachteten Variationen im Verhalten des verhältnismäßig stillstehenden Condylus bei der Seitwärtsbewegung des Unterkiefers erkannt.

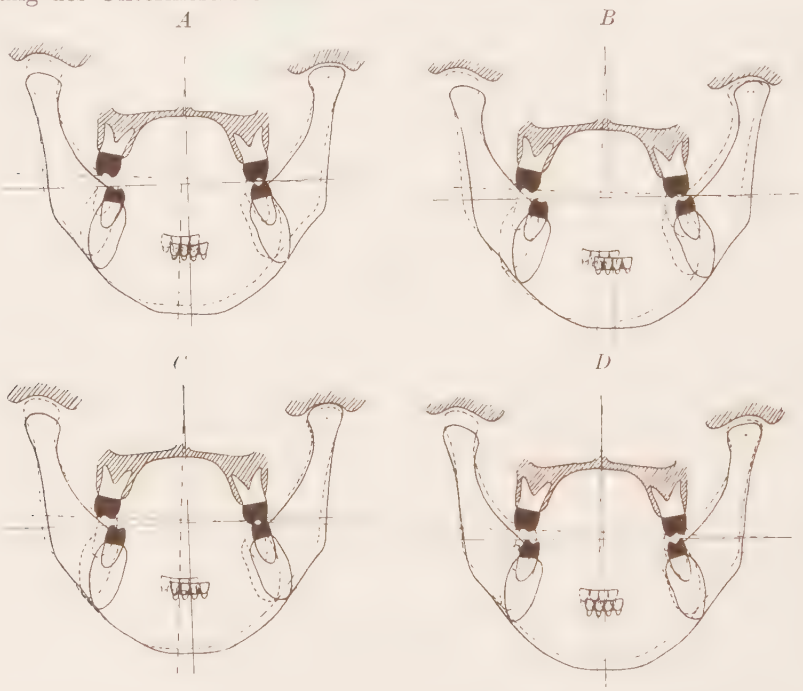


Abb. 82. Relative Stellung oberer und unterer Molaren, bei *A* einfache Kreiselung um das linke Condyluszentrum, in *B* bei Kreiselung mit Seitwärtsverlagerung, in *C* Kreiselung mit Aufwärts-, in *D* Kreiselung mit Abwärtsverlagerung des Drehzentrums.

Um nutzbare Arbeitsleistung hervorbringen zu können, müssen die unteren Zähne auf die oberen einwirken. Soweit die Seitwärtsbewegung dabei in Betracht steht, wird diese sowohl mit Quetschung der eingeschalteten Nahrung, als namentlich auch mit Zerreißung und Zermalmung durch Höckergleiten arbeiten. Seit Hesse[1]) ist bekannt, daß sich bei der Seitwärtsbewegung (auch im Leerlauf) ein leichtes Klaffen der Seitenzahnreihen auf der Balanceseite einstellt (Abb. 83). Betrachtet man es genauer, dann ist es ungleichmäßig, für die vorderen Seitenzähne stärker als für die hinteren (Abb. 84). Denkt man sich die Seitwärtsexkursion von geringerem Grad, dann muß für die hintersten Mahlzähne auch auf der Balanceseite noch eine Gleitführung bestehen bleiben. Auf der Arbeitsseite wird zwar ein nennenswertes Klaffen nicht zustande kommen können, sofern nicht eine Kieferöffnung zu der Seitenbewegung hinzugetreten ist, aber

[1]) Hesse, Fr.: Zur Mechanik der Kaubewegungen des menschlichen Kiefers. Dtsch. Monatsschr. f. Zahnheilk. 1897.

auch da wird die Führung hauptsächlich einer Gleitung der beiden hintersten Molaren aneinander zufallen. M. Müller sagt geradezu: an den letzten Molaren könne sich der Unterkiefer wie auf einer Kugeloberfläche nach den Seiten zu bewegen und beweist dieses durch die entsprechende Lage der Abschlifffläche an diesen Zähnen, die, nach medial geneigt, ganz anders liegen wie an den vorderen Seitenzähnen, wo sie für die Unterkieferzähne nach vorn zu immer stärker windschief nach lateral und vorn unten werden.

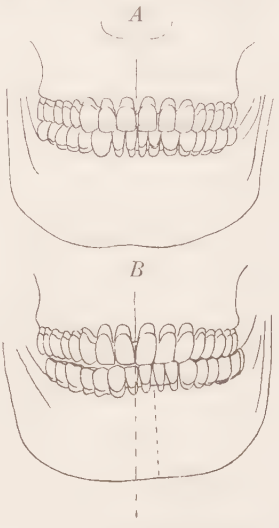


Abb. 83. Gebiß von vorn in Normalbißstellung (*A*) und in linksseitiger Mahlstellung (*B*). (Nach Strasser.)

Der Umfang einer maximalen Seitenexkursion beträgt im Mahlzahnabschnitt noch nicht eine Backzahnbreite, ist aber für die Frontzähne größer, so daß die unteren Eckzähne oft bis zur Mittellinie des Oberkiefergebisses geführt werden können. Für das gewöhnliche Kauen kommt nur ein erheblich geringerer Umfang in Betracht. Die meisten Menschen kauen ohne äußerlich auffällige Seitenexkursion, sehr kautüchtige Individuen bringen bisweilen durch stärkere Seitenausschläge mehr Schwung in ihre Mastikation. Die biologische Bedeutung der Seitwärtsbewegung liegt vor allem darin, daß sie die Ausgangslage für die unter Druck erfolgende Rückexkursion in den Schlußbiß abgibt. Es wird auf die Größe der Bissen und die Beschaffenheit der Nahrung ankommen, ob eine Ausgangslage mit geringerem oder größerem Ausschlag im Einzelfall günstigere Verhältnisse schafft. Wer zähen Speck kauen will, wird etwas anders kauen, als wer Brot zu verarbeiten hat.

Die in Abb. 85 dargestellte Unterkieferstellung, bei welcher ein Gegenüberstehen der Höckerspitzen an den oberen und unteren Zähnen Höcker-Höckerstellung besteht und durch Rückführung in den Schlußbiß (vgl. Pfeile) wieder die Höcker-Furchenstellung der Ruhelage zustande kommt, läßt erkennen, daß dabei ein ausgiebiges schräggerichtetes Höckergleiten in transversellen Ebenen sich einstellen muß. Man betrachte auch Abb. 84 und entnehme daraus, daß die Rückführung aus dem Seitbiß ebenso ein Höckergleiten, diesmal in sagittaler Richtung, namentlich auf der Balanceseite, hervorrufen wird. Ja die Ortsverlagerung der Zahnhöcker ist hier weit größer als in der transversalen Richtung. Aber nur bei beiderseitigem Kauen kann diese von Richter[1]) so stark betonte rückwärtige Mahlbewegung voll ausgenutzt werden und es ist eine Übertreibung, deshalb den Menschen im Gegensatz zu den einseitigen, mehr querkauenden Affen als einen Rückwärts-Aufwärtskauer zu bezeichnen.

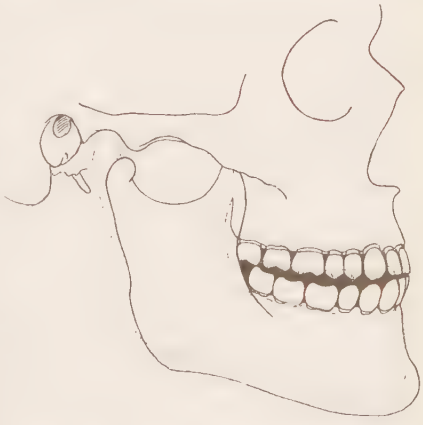


Abb. 84. Klaffen der Zahnreihen auf der rechten (Balance-) Seite bei Seitwärtsbewegung nach links.

[1]) Richter, W.: Beziehungen zwischen Kaumechanismus und Kopfhaltung. Dtsch. Monatsschr. f. Zahnheilk. Bd. 39, S. 6. 1921.

Zwischen den schrägen, aneinander vorbeigleitenden Höckerflächen kommt die scherende und zerreißende Wirkung auf die Bissenbestandteile um so mehr zur Geltung, je ausgeprägter eine gleichzeitige Druckanwendung das Abgleiten der Nahrungsbestandteile zu verhindern vermag. Indem sich beim Mahlen Ausschwung und Rückschwung in rascher Folge und vielfacher Wiederholung aneinanderreihen, erfolgt Zerreibung und Zermalmung und wird je nach dem Grade des zugleich angewandten Druckes schnelleren oder langsameren Erfolg der Mastikation hervorbringen.

Über die Kräfte, welche die Seitwärtsbewegung herbeiführen, herrscht übereinstimmend die Ansicht, daß der Ausschwung jeweils durch den äußeren Flügelmuskel auf der Balanceseite zustande komme. Das Schwergewicht fällt dabei wohl seinem sehr kräftigen unteren Kopf zu, welcher das Kieferköpfchen gleichzeitig nach vorn und abwärts führt. Die Rückführung aus der Seitwärtsbewegung in die Ausgangslage geschieht durch den Temporalis derselben Seite. Nach Fick soll auch der hintere Digastricusbauch mitspielen können. Dagegen halten wir es für unwahrscheinlich, daß bei dem Ausschwung auch der innere Flügelmuskel beteiligt sei, wie Fick als Möglichkeit andeutet. Im Leerlauf wenigstens dürfte es nicht der Fall sein. Aber sicher kommt beim Rückschwung unter Kraft dem Schlingenpaar Masseter-Pterygoideus internus gewichtige Bedeutung zu. Riegner[1]) meint auch, daß bei der rückläufigen Bewegung der innere Flügelmuskel mithelfe, den Unterkiefer in die Mittellage zurückzubringen. Bei raschem Wechsel zwischen den Kauseiten kann diesen Lateralausschlägen der Flügelmuskeln ein beträchtlicher Schwung zukommen. Die Ortsveränderungen des relativ ruhenden Condylus denken wir uns als zwangsläufig je nach der Konfiguration der Gelenkflächen und der Kieferführung im Zahnbereich entstehend.

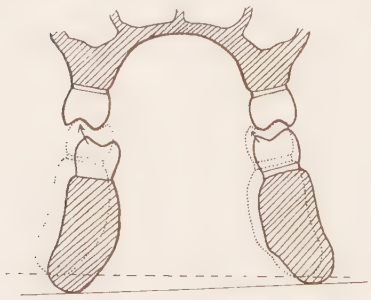


Abb. 85. Schema der Schrägstellung des Unterkiefers bei Seitbiß nach links (fette Linie) und Gerade stellung desselben im Schlußbiß (punktierte Linie). (Umzeichnung nach Strasser.)

Fassen wir noch in Kürze zusammen, was uns dieser Abschnitt über die den Unterkiefer bewegenden Kräfte lehrte, dann kommen wir Anschauungen sehr nahe, die Worthmann[2]) auf Grund vergleichend anatomischer Untersuchungen vertreten hat. Gegenüber den Muskeln der Kieferzange (Masseter, Pterygoideus internus und zum Teil auch Temporalis) nimmt der den Unterkiefer nur verschiebende äußere Flügelmuskel eine Sonderstellung ein. Er ist beim Menschen im Gegensatz zu den meisten Tieren der Öffner der Kieferzange, wie seine Aktion auch die abbeißende Tätigkeit der Schneidezähne möglich macht, er schafft auch die günstigen Vorbedingungen für ein mahlendes Kauen nicht nur durch Vorführen des wandernden Köpfchens, sondern auch durch Vorwärtsverlagerung des Temporalisansatzes am Unterkiefer, wodurch dessen rückschwingende Kraft besser zur Auswirkung kommen kann. Merkwürdigerweise nimmt in bezug auf den gewebliehen Aufbau gerade der Masseter eine eigenartige Sonderstellung ein. Er ist in bezug auf die Zusammensetzung aus verschieden starken Muskelfasern und Fasergruppen der differenzierteste aller menschlichen

[1]) Riegner: Die Physiologie und Pathologie der Kieferbewegungen. Arch. f. Anat. (u. Physiol.) 1904 u. 1906.

[2]) Worthmann: Zur Mechanik des Kiefergelenkes. Anat. Anz. Bd. 55, S. 305. 1922.

Muskeln [Schiefferdecker[1])], auch sein Wachstum steigt von der Geburt auf eine viel gewaltigere Vermehrung des gesamten Faserquerschnittes an, als wie es für die anderen Kaumuskeln gilt, und er verhält sich auch in bezug auf Armut an elastischen Fasern in seinem Bindegewebe ganz anders als sein Zusammenspieler beim Zubeißen der Pterygoideus internus. Die physiologische Bedeutung dieser Abweichung von tierischen Befunden ist noch nicht klar erkannt. Schiefferdecker vermutet sie in der Vielseitigkeit der Abstufungen der Kieferbewegungen, wie sie aus der Mannigfaltigkeit verschiedenster Nahrung und aus dem Erwerb der Sprache hervorgingen. Doch steht fest, daß bei angeborenem Masseterdefekt typische Unterkieferbewegungen noch möglich sind [Kahlenborn[2])].

Wir werden in einem später folgenden Abschnitt noch kurz auf die Wirkung einzelner Kaumuskeln in bezug auf die Druckübermittlung nach dem Gesichtsskelett (Masseter, Pterygoideus internus) und dem Gehirnschädel (Temporalis) zu sprechen kommen müssen.

3. Die Kautätigkeit und die Bissenbildung.

Von den mannigfaltigen Nahrungs- und Genußmitteln, die der Mund aufnimmt, werden nur die flüssigen ohne weiteres geschluckt. Schon für die weichbreiige Kost, welche eine mechanische Bearbeitung durch die Zähne in der Regel nicht nötig hat, kommt zum Zwecke der Einspeichelung eine beschränkte Mastikation in Betracht. Alle festeren Nährstoffe, auch breiige Nahrung mit körnigen Partikeln, werden erst richtig gekaut, dabei intensiv mit Speichel vermengt, und dann als plastische Endbissen (Bolus) geschluckt. Die Aufgabe dieser Tätigkeit, an welcher sich neben den Zähnen stets auch die drüsigen und muskulären Weichorgane der Mundhöhle beteiligen, ist die aufgenommene Nahrung in einen Zustand überzuführen, welcher für die zwar schon in der Mundhöhle beginnende, der Hauptsache nach aber erst im Magen und namentlich im Darm sich steigernde chemische Auflösung in resorbierbare Baustoffe, günstige Angriffsmöglichkeiten schafft. Vom Grade der Durchkauung hängt in vieler Beziehung die Ausnutzungsfähigkeit der zugeführten Nahrung ab. Ganz besonders gilt dieses von der vegetabilen Kost, deren Zellulosemembranen vielfach erst durch das Kaugeschäft gesprengt und deren eingeschlossene Nährstoffe oft trotz vorheriger Zubereitung durch Schälung, Quellung und Kochen solcher Speisen erst nach gründlichem Kauen der chemischen Verdauung völlig zugänglich werden. Neben dem verschiedenen Kaubedarf für verschiedene Nahrung spielt bezüglich der Intensität des Durchkauens die individuelle Angewöhnung eine recht große Rolle.

a) Die Nahrungsaufnahme und das Abbeißen.

Während für sehr viele höheren Tiere die Lippen nicht nur für den Mundverschluß dienen, sondern auch wichtige Greifwerkzeuge vorstellen und dementsprechend an ihrer Oberfläche oft mit widerstandsfähigen Hornbildungen versehen sind, haben sie beim Menschen diese Bedeutung nur noch in geringem Grade. Die Nahrungszufuhr fällt den Händen zu. Das Lippenspiel dient hauptsächlich dem Mundverschluß, der Mimik und Lautgebung. Bei der Aufnahme von Flüssigkeiten mag der leicht vorgeschobenen Unterlippe noch die Rolle

[1]) Schiefferdecker, P.: Untersuchung einer Anzahl Kaumuskeln des Menschen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 173. 1919.
[2]) Kahlenborn, J.: Dissert. Bonn 1913.

eines Einlauftrichters und in anderen Fällen beiden Lippen die Aufgabe von Schiebern zukommen, welche von Gabel oder Löffel die Speisen in den Mund ziehen.

Die Nahrungsaufnahme in den Mund beginnt stets mit einer Kieferöffnung. Ihr Umfang richtet sich nach der Größe des aufzunehmenden Bissens, ihr speziellerer Bewegungstypus, d. h. ob in geringerem oder höherem Grad mit Unterkiefervorschiebung verknüpft, nach der Art der Nahrung. Soll abgebissen werden, dann geht die gleichzeitige Vorverschiebung oft weiter als bis zum Untereinandertreten der oberen und unteren Zahnschneiden. Ist die Nahrung durch die Hand oder durch die Gabel zwischen die vorderen Teile der Zahnreihen gebracht, dann stellt sich alsbald eine Unterkieferschließbewegung mit Rückgleiten des Unterkiefers ein. Dabei fassen die Incisivenschneiden gleich Zangenarmen die Nahrung, pressen sie zusammen, schneiden sich wie Stechmesser in sie ein, und stemmen und brechen (aus der rückwärtsgerichteten Unterkiefergleitung) den Rohbissen ab, der nun auf das feinfühlige Tastorgan der Zungenspitze zu liegen kommt. Der größte Widerstand beim Abbeißen herrscht kurz vor oder im Moment der Bissenabtrennung. Bei Prothesenträgern bringt er leicht ein Loskippen der Tragplatten mit sich [Rumpel[1])]. Während der sofort sich anschließenden nächsten Öffnungsbewegung schiebt der vordere Zungenteil den Bissen seitwärts unter die Hackmaschine der Eckzähne und Prämolaren. Bei größeren Bissen werden durch Hackbewegungen bald Teile abgesprengt und können durch die Tätigkeit der Zunge auch nach der anderen Kieferseite Verlagerung finden, so daß dann der Hackmechanismus beidseitig spielen kann. Die durchschnittliche Größe des für den normalen Kauakt passenden Bissen gibt Gaudenz[2]) mit einem Volum von 5 ccm an. Sein Gewicht ist vom spez. Gewicht der betreffenden Nahrung abhängig.

Schon bei diesen ersten, das Kaugeschäft einleitenden Vorgängen, ist eine gewisse Modulationsmöglichkeit für den Ablauf gegeben, welche mit der Beschaffenheit der Nahrung zusammenhängt. Leicht schneidbare Kost wird im mittleren Kieferabschnitt abgebissen, für härtere Gegenstände wird oft eine mehr seitlich liegende Stelle gewählt, um dabei die kräftigen Kegelschneiden der Caninen ausnutzen zu können. Je weniger schneidbar eine abzubeißende Nahrung ist, um so komplizierter spielt sich der Vorgang ab. Man sucht dabei möglichst auch schon Seitenzähne zur Mithilfe zu verwenden und unter Umständen werden auch seitliche Kopfbewegungen gegen den Zug der die Nahrung außen haltenden Hand ein ruckweises Abreißen des Robbissens herbeizuführen suchen. Bei Raubtieren ist dieses Mitarbeiten ganzer Körperteile bei der „reißenden" Nahrungsaufnahme sehr ausgeprägt. Etwas ähnliches, wenn auch in sehr viel geringerem Grade, vollziehen auch wir, sofern es etwa gilt, ein belegtes Brot mit zähem Speck in Stücke zu zerlegen.

b) Der Hackbiß und das mahlende Kauen.

Das eigentliche Kauen wird durch sich rasch folgende rhythmische Unterkieferbewegungen beherrscht, welche abwechselnd aus einer leichten Kieferöffnung und kraftvollem Kieferschluß bestehen. Liegt nur dieses vor, dann entsteht eine hackende Einwirkung auf die Bissen (*Hack-* oder *Okklusionsbiß*). Meist aber sind diese Bewegungen auch mit seitlichen, vor- und rückwärtsgerichteten Unterkieferverschiebungen kombiniert, wodurch dann mehr oder minder ausgeprägte *Mahlbewegungen* resultieren. Die Abgrenzung zwischen Hack- und

[1]) Rumpel, C.: Das Artikulationsproblem. Dtsch. Monatsschr. f. Zahnheilk. Bd. 31. 1913.

[2]) Vgl. Zitat auf S. 331, Anm. 1.

Mahlbiß ist also keineswegs scharf, und wieder besteht eine Beziehung zu dem wechselnden Kaustoff bezüglich der Aneinanderreihung, Dauer und Intensität von beiden. In manchen Fällen dauert die Hackbißphase nur ganz kurz und setzt sehr bald das mahlende Kauen ein, in anderen, namentlich bei verhältnismäßig weicher Nahrung, geschieht die Aufarbeitung hauptsächlich durch Hackbiß. In dritten, namentlich bei trockener Kost, wird öfters zwischen Mahlbewegungen wieder eine Hackbißphase eingeschaltet. Kurzum, es gibt keine Regeln von allgemeiner Gültigkeit. Unbewußt stellt sich die bestgeeignete Kauart ein.

Immer wird nach dem Abbeißen die Mundspalte geschlossen gehalten. Das hat zur Folge, daß bei jeder Kieferöffnung im Kauen sich eine leichte Saugwirkung auf die Lippen und Wangen geltend macht und dadurch Bissenteile, die während der Hack- und Mahlbewegungen nach außen in die Mundvorhöhle abrutschten oder sich lösten, wieder nach innen, zwischen die Zahnreihen gebracht werden. Von innen her wirkt die Zunge in entsprechender Weise. War die Größe des Rohbissens nur gering, dann ist das Kauen desselben meist einseitig, war er groß, dann gelangen bald auf beiden Seiten Teile in die Hackmaschine und werden da bearbeitet. Als solche wirken hauptsächlich die Eckzähne und Prämolaren, welche durch ihre Kronengestalt und die steilere Verkehrsbahn hierzu besonders geeignet sind, aber auch die vorderen Molaren treten oft schon in Aktion. Gearbeitet wird dabei hauptsächlich mit Quetschdruck, eine verhältnismäßig große Muskelkraft wird aufgewandt, alle Schließmuskeln können zusammenwirken und gleichzeitig wird in besonders hohem Grad der Speichelfluß angeregt. Die Veränderung, die der Rohbissen in dieser Phase des Kauens erfährt, ist nach seiner Konsistenz sehr verschieden. Auf zähes Fleisch ist die Wirkung nicht anders als beim Fleischklopfen in der Küche mit dem Hackhammer. Das heißt, eine Bissenzerlegung in Stücke kann hierdurch allein in der Regel nicht zustande kommen. In solchen Fällen setzen denn auch die horizontalen (transversalen und sagittalen) Unterkieferverschiebungen schon frühzeitig ein und sind, solange der Bissen noch eine ziemliche Dicke aufweist, vielfach recht unregelmäßig. Leichter spaltbare Gegenstände aber werden durch das Hackkauen wirklich in Teile zerlegt und nur die Speichelbeimengung, welche zugleich ein Aufquellen herbeiführt, bringt die getrennten Stücke zum Zusammenkleben. Doch kann in vielen Fällen in dieser Phase nicht mehr von einem einheitlichen Bissen gesprochen werden. Im ausgespuckten Mundinhalt finden sich größere und kleinere, in jeder Hinsicht noch sehr heterogene Nahrungsteile in schleimigen und oft auch schaumigen Speichel. Ein solcher Zustand ist von der völligen Aufarbeitung aber noch weit entfernt. Sie erfolgt erst durch das sehr viel wichtigere *Mahlkauen*.

Ihm fällt namentlich für die mittelharte und faserige Nahrung die wichtigste Aufgabe zu. Eine schematische Betrachtungsweise mag dabei ein Vor-Rückbißkauen von einem Seitbißkauen unterscheiden. In Wahrheit spielen beide zusammen und dadurch unterscheidet sich das menschliche Mahlen ganz erheblich von dem ausschließlichen Seitwärtsmahlen der Wiederkäuer, das oft mit sehr charakteristischem und für die einzelnen Tierarten verschiedenem Takt nach einer eigentlichen Kaumelodie sich abspielt [Lubosch[1])]. Es besteht kein Zweifel, daß jeder Versuch, die Mahlbewegungen des Menschen für alle Fälle einheitlich darstellen zu wollen, etwas gezwungenes an sich haben muß, und es kann jeder an sich selbst beobachten, daß sie, solange der Bissen noch dick ist, viel weniger gleichmäßig ablaufen als gegen Ende des Kauens, wo die Führung durch die

[1]) Lubosch, W.: Universelle und spezialisierte Kaubewegungen bei Säugetieren. Biol. Zentralbl. Bd. 27. 1907.

Zahnhöcker sich wesentlich prägnanter geltend macht. Auch die Art der Nahrung variiert den Bewegungstypus innerhalb gewisser Grenzen.

Gleichwohl ist es durchaus ratsam, sich zunächst einmal den Ablauf eines einzelnen mahlenden Kauaktes im Grundsätzlichen klarzumachen und sich denselben in einzelne Phasen zerlegt zu denken. Wir folgen dabei der Auffassung Gysis, welcher vier Phasen unterscheidet (Abb. 86 *A* und 87). In der ersten (I) erfolgt bei geschlossenen Lippen die leichte Kieferöffnung, wobei die Wangen etwas nach innen gesaugt und die Speisen zwischen die Zahnreihen geschoben werden. Bei größeren Bissen kann ein aktiver Wangendruck hinzukommen. Im Fortschreiten geht die Öffnungsbewegung deutlich in eine Seitwärtsexkursion (II) nach jener Seite über, welche Arbeitsseite werden soll. Die Kauebene wird also seitenschräg und auf der Arbeitsseite stehen sich jetzt die unteren und oberen Mahlzähne in Höcker-Höckerstellung, allerdings noch mit Abstand voneinander, gegenüber. Der Umfang dieser Seitwärtsbewegung kann im Einzelfall etwas verschieden sein. Jetzt setzt in der dritten Phase (III) die Schließbewegung ein, welche, ohne daß der Unterkiefer seine Schräghaltung zunächst aufgibt, auf der Arbeitsseite die unteren Mahlzahnhöcker in Richtung auf die oberen führt, damit den Bissen einklemmt und die Höckerspitzen in ihn vortreibt. Ist auch auf der Balanceseite Nahrung zwischen den Zahnreihen, so wird dort etwas entsprechendes, nur mit weit geringerer Quetschwirkung zustande kommen müssen, indem sich ja die unteren Buccalhöcker den oberen Palatinalhöckern nur nähern können. Dagegen werden sie noch nicht aufeinanderstoßen, wie auf der Arbeitsseite, wo sie wenigstens, da und dort, den Bissen zu durchstoßen vermögen. Jedenfalls macht sich hier ein beträchtlicher Quetschdruck geltend und Rumpel spricht direkt von einem Ausstanzen rhombenförmiger Stücke aus dem Bissen. M. Müller hält dies nur dort für richtig, wo derselbe aus nicht faserigem Material bestehe. Im unmittelbaren Anschluß an diese dritte Phase setzt die vierte ein. In ihr (IV) gleiten die Zähne mit großer Kraft in die normale Okklusionsstellung (Höcker-Furchenstellung) zurück, während der schräg liegende Unterkiefer durch eine rückläufige Seitenexkursion in seine Ruhelage mit beiderseits gleich hochlagernden Zahnreihen zurückkehrt. Über die große Scherwirkung, die dabei zwischen den Gleitflächen oberer und unterer Zahnhöcker zustande kommen muß und gerade für die Zerschneidung faseriger Substanzen größte Bedeutung hat, haben wir uns schon an anderer Stelle geäußert. Nach Gysis Anschauung ist also Quetsch-, Mahl- und Schneidewirkung in einem Kauakt enthalten.

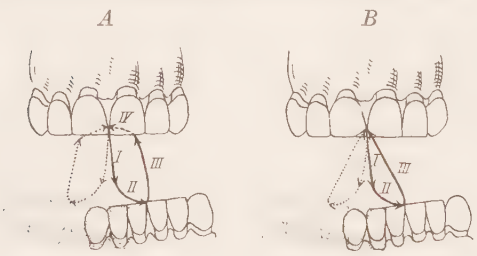


Abb. 86. Schema der Einzelphasen einer Mahlbewegung *A* nach Gysi, *B* nach Zsigmondy. (Umzeichnung aus Gysi 1914.)

Doch ist die heute wohl am meisten anerkannte Auffassung Gysis nicht ganz unbestritten. Nach Zsigmondy gibt es nur drei Phasen im einzelnen Kauakt, wobei die dritte (Schlußbißbewegung, den zusammengezogenen Phasen 3 und 4 von Gysi entsprechend) den Unterkiefer auf dem kürzesten Wege, also von vornherein mit einer rückläufigen Seitwärtsbewegung kombiniert in die Ruhelage zurückführt. So erhält Zsigmondy für die Bewegung des vorderen Dreieckspunktes am Unterkiefer während eines Kauaktes eine ungefähr dreieckige Kieferbahn (Abb. 86 *B*), indessen Gysi eine mehr rautenförmige oder ovale schildert (Abb. 86 *A*). Nach Zsigmondy ist die Wirkung auf den Bissen

mehr eine malmende als eine mahlende. Für hartes, krümliges Material mag das zutreffen, faseriges aber würde dadurch nicht genügend zerlegt werden. Bei Gysis Auffassung aber ergibt sich eine starke Reibwirkung und M. Müller hat völlig recht, wenn er aus den Abnutzungsspuren an den Mahlzähnen den Schluß zieht, daß einfache Malmwirkung allein hier zur Erklärung nicht ausreichen würde.

Auch Strasser hält die Rückführung der auswärts-abwärts geführten Zahnreihe zur mittleren Schlußstellung für einen einzigen kraftvollen Akt, welcher den wirksamsten Teil der Mahlbewegung ausmache, er anerkennt aber Gysis Deutung wenigstens für die sog. Arbeitsseite als zutreffend an.

Nach M. Müller schaltet sich zwischen eine Reihe von Kauakten, wodurch der Bissen genügend zerkleinert werde, eine neue Kieferöffnung mit Vorschiebung ein, wobei der Unterkiefer den Speisebrei gegen die schiefen Ebenen der Mesialflächen an den Backzähnen presse. Das führe zu weitergehender Zerkleinerung der Teile und trage auch bei zur Ausschaltung nicht kaubarer Teile, die bei abermaligem Vorschieben des Unterkiefers dann an der Rückwand der oberen Frontzähne fühlbar würden. Er schreibt der Sensibilität der Zunge die hauptsächliche Kontrolle über den Feinheitsgrad der Zerkleinerung zu. Gaudenz[1]) u. a. weisen mit gutem Grunde darauf hin, daß auch Sensationen von seiten des Gaumens, der Wangenschleimhaut und der Zähne hierbei mitwirken, und besonders das Gaumensegel gilt als reflektorischer Hemmungsmechanismus, welcher nicht genügend verarbeitete Bissen zurückweist.

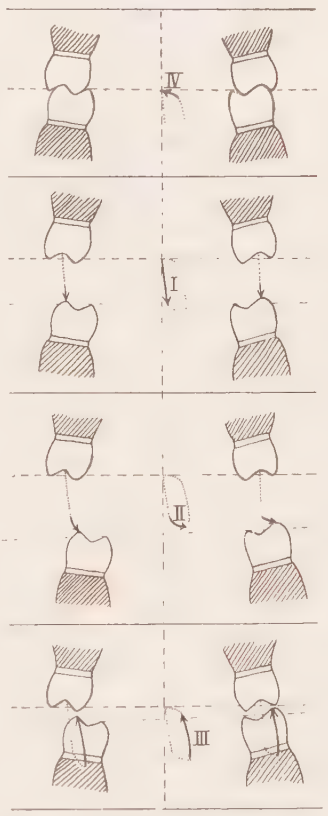


Abb. 87. Zerlegung eines Mahlaktes in vier Einzelphasen. Gedachter Frontalschnitt. (Umzeichnung nach Gysi 1914.)

Bekanntlich erfolgt während des mahlenden Kauens öfters ein Wechsel der Arbeitsseite. Bei ganz tadellosem Gebiß wird kein härterer Bissen nur auf einer Kieferseite verarbeitet. Bei Gebißdefekten gewöhnt man sich allerdings leicht ein mehr einseitiges Kauen an. Strasser sieht den Vorteil des wechselseitigen Kauens vor allem darin, daß, da auf der Balanceseite sich, wie oben dargelegt, ein Klaffen der Zahnreihen einstellt, hier ein Eindringen von beschränkten Mengen und Größen von Speiseteilen aus dem zentralen Mundraum und der Wangenhöhle möglich wird, während die andere Seite noch als Arbeitsseite tätig ist. Für die gesamte Mahlaktion stelle also das wechselnde Klaffen der Kauflächen, das selber wieder mit der Seitwärtsbewegung des Unterkiefers zusammenhängt, eine nützliche Einrichtung vor und erspare das Einschalten einer besonderen Periode, in der beiderseits die Kauflächen durch eine Kieferöffnung sich entfernen, um neuen Kaustoff zwischen sich eindringen zu lassen.

[1]) Gaudenz: Über die Zerkleinerung und Lösung von Nahrungsmitteln beim Kauakt. Arch. f. Hyg. Bd. 39, S. 230—251. 1902.

Was die Bissenzerlegung während des mahlenden Kauens anbetrifft, so ist hierüber wenig bekannt, was größtenteils daher rühren mag, daß je nach der Art der Speise die Verhältnisse verschieden liegen müssen. Für weiches Brot und andere nicht besonders harte und zähe Stoffe kann man schematisierend sagen, daß sich beim Durchkauen eine vielfach wiederholte jeweilige Dreiteilung des Bissens einstellt. In der Mitte erfolgt Ausstanzung, während nach außen und innen Bissenteile fortgedrückt werden. Für zähes Material bleiben aber anfangs stets noch Kontinuitätszusammenhänge, die erst ganz allmählich gelöst werden können und wobei viel mehr Reibungs- als Quetschwirkung nötig ist. Die Unterscheidung von Rohbissen und Endbissen ist notwendig. Ersterer ist wirklich eine substantielle Einheit, letzterer eine durch Einschleimung schlüpfrig gemachte breiige Masse von bedeutender Plastizität, die denn auch, sobald sie in die Speiseröhre gleitet, meist die Gestalt einer länglichen Spindel mit verjüngten Enden annimmt und als solche dem Magen zugeleitet wird.

Die Mahlbewegungen vor allem sind es, welche in entscheidendem Grad die Kauleistung bestimmen, hierüber vergleiche Abschnitt 4. Die Zahl der aufeinanderfolgenden Kauakte steht in einer engen Beziehung zur geringeren oder größeren Zerkleinerungsfähigkeit der jeweiligen Nahrung. Durch gleichzeitige Aufnahme von Flüssigkeiten oder weiche Speisen läßt sich die Zahl der Mastikationsakte senken. Solche Angewöhnungen haben hastige Esser und Schlinger. Die mechanische Zerkleinerung der Nahrung durch die Kauwerkzeuge kann bei ihnen völlig ungenügend werden, was sich leicht aus ihren Exkrementen beweisen läßt (Schlingerkot). Nach von Oefele[1]) ist jeder moderne Kulturmensch ein „angehender Schlinger". Das mag insofern richtig sein, als der Gebißzustand des modernen Menschen oft sehr viel zu wünschen übrigläßt. Er wird daher leicht zum Mußschlinger. Ist aber der den Schluckmechanismus reflektorisch auslösende nervöse Apparat der Mundhöhlenschleimhaut in richtiger Funktion, sind auch die Kauwerkzeuge tüchtig, dann wendet jedes einzelne Individuum für die Verarbeitung gleicher Nahrung gewohnheitsmäßig eine gleichbleibende Zahl von Kauakten an, welche einen ausreichenden Grad von Verkleinerung und eine günstige Einspeichelung herbeiführen, worauf das Bolusschlucken ganz automatisch statthat [Fermi[2])].

c) Zirkumduktorische Kaubewegungen.

Neben den geschilderten Hack- und Mahlbißbewegungen unterscheiden einzelne Autoren noch einen besonderen Zirkumduktionstypus der Unterkieferbewegungen. Einzelne [Villain[3]), Eltner[4]), M. Müller] legen großen Wert darauf, andere sprechen überhaupt nicht davon oder bestreiten sein Vorkommen unbedingt [Robin[5])]. Offenbar wird dabei unter zirkumduktorischer Kautätigkeit ganz Verschiedenes verstanden. Eine reine Zirkumduktionsbewegung des Unterkiefers würde dann vorliegen, wenn jeder Punkt seiner Kaufläche eine Verkehrsbahn in der Kaubene selbst beschriebe, die, zusammengesetzt aus aufeinanderfolgender vorwärts-seitwärts-rückwärts und rückläufig seitwärts gerichteter Bewegung, im ganzen eine rechteckige, rautenförmige, ovale oder runde Figur vorstellte. Der geöffnete Unterkiefer kann tatsächlich leicht flächen-

[1]) v. Oefele: Koprologie. Jena: Fischer; außerdem eine große Zahl von Aufsätzen in der Zahnärztl. Wochenschr. 1902—1906.

[2]) Fermi, Cl.: Über das Kauen der Speisen. Arch. f. Physiol. (u. Anat.) 1901, Suppl.-Bd. S. 98—108.

[3]) Villain, G.: Mécanisme de la mastication humaine. Rev. belge de stomatologie 1921.

[4]) Eltner: l. c. 1911.

[5]) Robin, P.: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences 1914, S. 1920.

haft im Raum herumgeführt werden, nicht aber derselbe in Okklusion. Während des Kaugeschäftes sind zirkumduktorische Unterkieferexkursionen (annähernd in einer Ebene) wohl nur in jener Phase möglich, wo ein größerer Bissen eben durch Abbiß eingeführt worden ist und nun die Hackphase eingesetzt hat. Aber auch da werden die Verschiebungen selten jene Regelmäßigkeit haben, daß die Aufstellung eines besonderen Bewegungstypus sich rechtfertigen ließe. Je mehr aber die Bissenverarbeitung fortschreitet, um so weniger sind Zirkumduktionen in einer Ebene denkbar, und solche Verschiebungen in ständig wechselnden Ebenen sind im Mahlen immer enthalten, weil weder reines Seiten- noch reines Rückwärts-Aufwärtsmahlen, vielmehr stets eine Kombination von beidem vorkommt.

4. Die Kauleistung.

Vom Grad der Durchkauung hängt die Fähigkeit ab, die aufgenommene Nahrung mehr oder minder ausnutzen zu können. Dieser Grad wechselt bei den einzelnen Individuen nach der Gewöhnung, oft sogar bei gleichem Gebißzustand und gleicher Ernährungsart. „Vollständig" kann die Kauleistung — strenggenommen — nur dort genannt werden, wo die mechanische Aufarbeitung die bestmöglichen Vorbedingungen für die chemische Verdauung erfüllt. Solches mag vereinzelt vorkommen, in der Regel dürfte der Grad der Durchkauung geringer sein, die Kauleistung als genügend oder erträglich ihre richtige Bezeichnung finden.

Neben jenem wissenschaftlich schwer faßbaren Faktor Gewöhnung hängt die Kauleistung hauptsächlich von drei genauer studierbaren Momenten ab, nämlich erstens von der Größe der jeweils hervorgebrachten Druckwirkungen, zweitens von der jeweils aufgewandten Kauzeit, d. h. der Anzahl einzelner gleichartiger Kaubewegungen, welche in geschlossener Folge zur Erfüllung einer bestimmten Aufgabe erzeugt werden, und drittens von der jeweiligen Beschaffenheit der Kauwerkzeuge, insbesondere auch der Zähne.

a) Der absolute Kaudruck.

Die Analogie mit den gewaltigen Kraftleistungen der Kauwerkzeuge bei reißenden Tieren, das Vorkommen von Gebiß- und Zahnathleten mit erstaunlicher Kraftentfaltung haben von jeher die Vorstellung genährt, daß die Kautätigkeit mit sehr hohen Druckkräften arbeiten müsse. In der älteren Literatur finden sich Angaben von vielen hunderten Kilogramm Kaudruck. Eine gewisse Bestätigung schien sich aus den Berechnungen des absoluten Kaudruckes, der theoretisch aus den physiologischen Muskelquerschnitten aller beim Zubeißen beteiligten Schließmuskeln ermittelbaren Druckgröße zu ergeben. R. Fick (1911) hat so den absoluten Kaudruck auf 400 kg bestimmt. Er stützt sich auf die Zahlen E. Webers, der den physiologischen Querschnitt des Temporalis mit 8, des Masseter mit 7,5, des Pterygoideus internus mit 4 cm^2 maß, so daß die Schließmuskeln beider Seiten zusammen etwa 40 cm^2 aufweisen. Mit der Johnsonschen Muskelkrafteinheit von 10 kg pro cm^2 multipliziert ergibt sich der obengenannte Wert.

Die neueren Autoren sind sozusagen alle der Meinung, daß das Kauen für gewöhnlich mit einer wesentlich geringeren Druckerzeugung vor sich gehe. Sie machen auf das Nachdrücklichste darauf aufmerksam, daß zwischen dem absoluten und dem geübten Kaudruck ein ganz großer Unterschied bestehen muß, da ein recht beträchtlicher Teil jener theoretisch errechenbaren Druckkräfte sich nicht in nutzbare Kauarbeit umsetzen läßt. Sie betonen ferner, daß es nicht zulässig sei, die Gesamtheit aller Schließmuskelkräfte für senkrechte Druckwirkung einzu-

setzen, da ja bei der schrägen Verlaufsrichtung der Muskelkräfte ein Teil derselben horizontalen Komponenten zugehöre, welche sich unter anderem in Horizontalverschiebungen des Unterkiefers, die beim mahlenden Kauen eine große Rolle spielen, auswirken werden. So kommen Wetzel und Schröder unter Annahme der gleichen Berechnungsart wie Fick, aber unter Abzug sämtlicher Horizontalkomponenten zur Annahme eines absoluten Kaudruckes (Quetschdruck) von 232 kg.

Aber auch die Berechnungsart von Fick hat Kritik gefunden. Insbesondere ist die Allgemeingültigkeit einer Muskelkrafteinheit von 10 kg keineswegs sichergestellt. Knorz und Henke schätzen sie nur etwa halb so groß ein, und Tholuck[1]) glaubt in einer beachtenswerten Darstellung der Kaudruckfrage, sie (speziell für die Kiefermuskeln) nur mit 2 bis 2,5 kg pro cm² annehmen zu sollen und berechnet daher den abs. Kaudruck nur auf 80 bis 100, in Ausnahmefällen auch 120 kg. Ob diese Anschauung mit mehr Recht besteht als die Fickssche bzw. Wetzel-Schrödersche, wird sich erst noch zu erweisen haben. Besondere Untersuchungen über die Muskelkrafteinheit der verschiedenen Kiefermuskeln liegen bisher nicht vor. Wertvoll sind die Tholuckschen Ausführungen vor allem dadurch, als er scharf zwischen Quetschdruck mit senkrechter Wirkung auf die Kauflächen und Mahldruck mit horizontalen Kraftrichtungen unterscheidet und zeigen kann, daß gewisse Kauleistungen durch Quetschdruck allein nur mit sehr großen Druckmengen erreichbar wären, indessen bei der Anwendung von Mahldruck dieselben Leistungen durch wesentlich geringere Druckkräfte erzielbar sind.

Tholuck gehört auch zu jenen, welche es für wünschbar halten, die Größe des Kaudruckes auf die druckaufnehmende Kaufläche zu beziehen und in Atmosphären auszudrücken. Das ist allerdings ein erstrebenswertes Ziel, aber leicht zu erfüllen ist die Aufgabe nicht. Wenn genannter Autor für ein lückenloses Gebiß mit 5 cm² tragender Fläche (wovon reichlich $^4/_5$ auf die Seitenzähne fallen) bei einem schwächlichen Individuum mit 50 kg abs. Kaudruck 11,2 Atmosphären errechnet und bei einem ausnehmend kautüchtigen und muskelstarken Mann mit 120 kg abs. Kaudruck 26,2 Atmosphären annimmt, so sind das auch nur vorläufige Größen und selbstverständlich ergäben sich bei 232 oder 400 kg abs. Kaudruck weit größere Atmosphärenzahlen.

Bei Versuchen, am Lebenden einen möglichst hohen Kaudruck hervorzubringen, stellt sich bald ein Augenblick ein, wo die Sensibilität der Wurzelhäute und des Zahnfleisches reflektorisch eine weitere Drucksteigerung ausschließt. Alle direkten Kaudruckmessungen ergeben daher nach Riechelmann[2]) nichts anderes als den Grad der Toleranz des Periodontiums und der Kieferschleimhaut. Fest steht, daß nach Betäubung der Kiefernerven an den gleichen Kaustellen ein größerer Druck hervorgebracht werden kann als im unbetäubten Zustand, und in ersteren Fällen ist die Druckwirkung vereinzelt bis zur Schädigung von Zahnhöckern gegangen.

Den Verhältnissen des theoretischen oder abs. Kaudruckes dürften sich im Leben am meisten jene Zustände annähern, wo, wie in der pathologischen Kieferklemme (und Trismus) oder auch im epileptischen Anfall mit hoher Druckerzeugung, zugleich eine sehr weitgehende Druckverteilung auf die ganze oder wenigstens auf sehr erhebliche Teile der Gesamtkaufläche statthat. Ein solches Verhalten besteht aber bei der typischen Kautätigkeit sozusagen nie. Immer erfolgen dann Druckkonzentrationen an der jeweils gewählten Kaustelle,

[1]) Tholuck, H.: Der Kaudruck. Dtsch. Zahnheilk. H. 59, S. 24—44. 1923. S. dort auch viele Literaturverweise zu diesem Abschnitt.

[2]) Riechelmann, Otto: Beitrag zur systematischen Prothetik. Berlin 1920.

wo der Bissen zwischen oberen und unteren Zähnen lagert. Seitdem BLACK[1]) die Druckfestigkeit gesunder Molaren experimentell nur auf 43 bis 77 kg bestimmen konnte (Zahlenangaben, die vielleicht einer Nachprüfung bedürfen), ist von vornherein ausgeschlossen, daß typischerweise viel größere Druckwirkungen beim Kauen den einzelnen Zahn treffen werden, sonst würde ja sehr schnell die traumatische Schädigung die Zahnreihen in ihrer Leistungsfähigkeit außerordentlich herabsetzen.

Die bisweilen erstaunlichen Künste der Gebißathleten [z. B. nach BLACK für die Zahnathletin Leona Dara 500 kg Kaumuskeldruck, für den „Eisenkönig" Breithaupt nach HAUPTMEIER[2]) 720 kg Muskelkraft] beruhen auf einer zweckmäßigen und weitgehenden Druckverteilung und einer besonderen Kopfhaltung, welche jeweils auch den Nacken- und Rumpfmuskeln starke Leistungen zumutet.

b) Der im Leben geübte Quetschdruck.

Für das eigentliche Kaugeschäft kommt nur der *relative* oder *klinische* (auch experimentelle) Kaudruck in Frage, dessen senkrechte Komponente den *relativen Quetschdruck* ausmacht. Nur von diesem sei zunächst die Rede. In vollkommener Form kann er nur entstehen, wenn absoluter Klappbiß vorliegt. Solchen gibt es aber beim Menschen nicht, es kommt auch bei Klappbiß immer eine leicht rückläufige Vorbißbewegung hinzu. Der Quetschdruck wird sich also selbst in diesem Fall, wenn auch nur in geringem Grade, mit Mahldruck kombinieren. Immerhin entsteht beim Abbeißen, bei der Verarbeitung weicher und mittelharter Nahrung, dann beim Aufbeißen auf besonders harte größere Gegenstände ganz vorwiegender Quetschdruck.

Am meisten ist derselbe bezüglich seiner oberen Grenzschwelle untersucht worden. Aber es wäre falsch, sich vorzustellen, daß beim Kauen gewöhnlicher Kost mit demselben Quetschdruck gearbeitet würde. Je nach der Nahrung wird er erheblich kleiner sein und unter Umständen ganz geringe Grade ausmachen. Auch bestehen große individuelle Unterschiede, wobei die Empfindlichkeit des Einzelnen, Rasse, Alter, Geschlecht, konstitutioneller Habitus, allgemeine Körperkräfte, Gewöhnung an eine bestimmte reguläre Kost, von bald geringerer, bald größerer Härte, mitspielen. Im allgemeinen haben kulturferne Naturvölker mit oft größeren und stärkeren Zähnen, männliche, gegenüber weiblichen Individuen, kraftvolle Gestalten, starke Esser usw. die Fähigkeit, einen höheren Quetschdruck hervorzubringen. Nach WITTHAUS[3]) soll er ungefähr bis zum 40. Lebensjahr steigen, dann aber wieder fallen.

Neben dem Gebißzustand, den wir hier vorläufig als vollständig voraussetzen, spielt die Kaustelle eine besonders wichtige Rolle. Im allgemeinen wird angenommen, daß sich im Schneidezahnbereich nur die Hälfte des Quetschdruckes hervorbringen lasse, als zwischen den hintersten Seitenzähnen. Jedermann wählt zum Aufbeißen hartschaliger Früchte den Mahlzahnbereich, aber nicht alle schieben die Nuß genau an dieselbe Stelle. „Jeder einzelne wählt sich offenbar jene Stelle, wo er den größten Druck erzeugen kann" (THOLUCK). Sorgfältige anatomische Beobachtung macht das Wählen verschiedener Einzelstellen verständlich, denn in der relativen Größe der einzelnen Mahlzähne zueinander bestehen bei den Individuen deutliche Unterschiede. Im allgemeinen wird anzunehmen sein, daß die größten Kauflächen auch den größten Druck aushalten werden. Bald aber ist im Oberkiefer der erste, bald der zweite Molar der größte Zahn, und im Unterkiefer bestehen in Zusammenhang damit ähnliche

[1]) BLACK: Investigation of the physical characters of the human teeth. Dental cosmos 1895, H. 6.

[2]) Zitiert nach RIECHELMANN. [3]) Zitiert nach THOLUCK: l. c. 1923.

Differenzen. Tholuck erwähnt, daß von 10 Europäern 7 die Nuß zwischen M_2 oben und $M_{2\,u.\,3}$ unten schoben, 3 aber zwischen M_1 oben und $M_{1\,u.\,2}$ unten. Bei niederen Rassen würden sich noch andere Feststellungen machen lassen. Für unsere Gegenden geben die genannten Angaben die Stellen an, wo der größte Quetschdruck ertragen werden kann.

Aus den zahlreich vorliegenden Messungen über den größten ertragbaren Quetschdruck bringen wir eine kurze Zusammenstellung von Maßen, die uns besonders wertvoll erscheinen. Sie sind mit ganz verschiedenen Methoden gewonnen.

Messungen über den Quetschdruck.

Autor	Maximum kg	Minimum kg	Durchschnitt bzw. Angabe der jeweiligen Kaustelle
Black (1895)	122,5	13,5	
Black (1914)	126	11	77,7 kg
Rosenthal (1895)	50	40	an Schneidezähnen
Arnone (1906)	100	3	25—30 kg
Eckermann (1911), bei Frauen	30	20	an Schneidezähnen
	60	40	an Weisheitszähnen
bei Männern	40	25	an Schneidezähnen
	80	50	an Weisheitszähnen
Etling (1921)	62	5	
Schwander (nach Riechelmann)	100	15	

Zur Feststellung des Kaudruckes (Quetschdruck) am Lebenden sind recht verschiedenartige Wege beschritten worden. Mehr oder minder überwunden dürften jene Methoden sein, welche die untere Zahnreihe durch ein derselben entsprechend U-förmig gebogenes Eisen belasten und durch Gewichtszufügung die Schließmuskelkräfte zu überwinden streben. Eine ganze Reihe von *Gnathodynamometern*[1]) ist konstruiert worden. Eckermann mißt dabei die Kraft, welche zum Lösen der hart zusammengebissenen Kiefer notwendig ist. Dennis, Black und Schwander messen umgekehrt die Zubeißkraft, ersterer wendet dabei ein einfaches Federmanometer an, letzterer arbeitet mit einem durch Öl gefüllten Zylinder, wobei die Aufbißplatten den Druck auf den Ölstempel übertragen, welcher dann am Öldruckmanometer abzulesen ist.

Einen ganz anderen Weg hat Riechelmann beschritten. Für ihn geben Mirabellen-, Haselnuß- und Kirschkerne Testobjekte ab, außerdem etwa noch ganz harte Schokolade. Außerhalb des Mundes bestimmt er mit einem Hebelapparat, dessen Angriffsflächen die Zahnform, und der auch die Zahnstellung zum Gelenk nachahmt, die Druckfestigkeit. Praktische Versuche, im Munde dieselbe Kernsorte aufbeißen zu lassen, vermitteln Anhaltspunkte über die Größe des angewandten Druckes. Mirabellenkerne mit 90—106 kg Druckfestigkeit werden nur in ganz seltenen Fällen noch aufgeknackt, Haselnüsse (60—74 kg Druckfestigkeit) noch von vielen Individuen, selbst Kirschkerne (47—60 kg Druckfestigkeit) keineswegs immer. Die erheblichen Fehlerquellen dieser Methode, welche nicht mit ein für allemal genau gleich harten Testobjekten arbeitet, liegen auf der Hand. So haben denn, an sie sich anlehnend, Köhler und Etling[2]) eine exaktere Methode ausgedacht, welche letzterer praktisch erprobte. Die Brinellsche Kugeldruckprobe, welche in der Industrie zur Härtebestimmung von Materialien vielfach angewandt wird, ist hier für einen Spezialzweck umgearbeitet. Es wird erstens auf die unteren Zähne der zu erprobenden Kau-

[1]) Eine Zusammenstellung der verschiedenen Arten bringt Max Müller, Artikulationsproblem, 1925.

[2]) Köhler u. Etling: Über den Kaudruck. Zeitschr. f. Stomatol. Bd. 20. 1922.

stelle ein kleines Plättchen aus gewalztem Reichszinn, dann darüber, unter den zu erprobenden Oberkieferzahn (bzw. -zähne) eine Stahlkugel von 5,7 mm gelegt und nun durch Zubeißen ein Eindruck der Kugel in das Zinnplättchen hervorgerufen. Die Größe des Eindruckkreises gestattet bei der bekannten Härte von Kugel und Plättchen die Ermittlung des angewandten Quetschdruckes. Bezüglich der dabei notwendigen Kautelen ist die Originalarbeit heranzuziehen. Die Ergebnisse dieser modernsten Methode haben im Mahlzahnbereich bisher nicht über 72 kg, meist aber erheblich weniger feststellen lassen, der Druck im Schneidezahngebiet liegt bisweilen noch unter 20 kg.

So dürfte die Tholucksche Anschauung, die sich auf eine kritische Beurteilung der bisherigen Messungsresultate stützt und den relativen Quetschdruck eines kautüchtigen Mannes mit 70 kg und bei gleichmäßiger Verteilung auf das ganze Gebiß mit 15,5 Atm. Druck annimmt, wohl einigermaßen das Richtige treffen. Aber selbstverständlich liegen viele Fälle unter dieser Schwelle, während einzelne wohl auch darüber hinausragen.

Der in der Regel angewandte Quetschdruck beim täglichen Kauen wird noch erheblich niedriger eingeschätzt. Zur noch eben genügenden Aufbereitung gewöhnlicher gemischter Kost gelten etwa 20 kg als ausreichend (Hentze), andere Autoren nehmen 30 kg als Mindestzahl zur Erreichung dieses Zweckes an. Es ist aber längst festgestellt, daß mit solcher Druckgröße eine ganze Reihe von gewöhnlichen Nahrungsmitteln nicht zerquetscht werden können (Black). Gerade deshalb griff man früher häufig zur Annahme eines Vorkommens höherer Quetschdruckgrößen. Erst wenn auch der Mahldruck in Betracht gezogen sein wird, kommen wir über die hier klaffenden Widersprüche hinweg.

Seit langer Zeit sind für zahnlose alte Leute Mastikatoren im Gebrauch, welche als Quetschzangen gestaltet sind. Verbindet man ein solches Instrument mit einem Dynamometer (*Phagodynamometer*), dann läßt sich unschwer für die einzelnen Speisen die Größe des zu ihrer vollständigen Aufarbeitung notwendigen Quetschdruckes bestimmen. So fand Black einen reinen Quetschdruckbedarf von 9—15 kg für gebratenes Schweine-, von 13—18 für gebratenes Kalb-, von 13—15 für gebratenes Rindfleisch, von 18—36, wenn solches gekocht war, von 20—54 für Zuckerwerk und von über 109 kg für zusammengeballte harte Brotrinde.

c) Der Mahldruck und die Kauzeit.

Ein sehr erheblicher Teil der Kauleistungen wird nicht durch Klappbiß und ausschließlichen oder ganz vorwiegenden Quetschdruck hervorgebracht, sondern durch die mahlenden Unterkieferbewegungen im sog. Rundbiß mit Mahldruck erzeugt. Hierbei kommen nur die Seitenzähne in Betracht, und die Molaren stehen im Vordergrund. Namentlich die faserige, zähe und krümelige Nahrung mit härteren Partikeln kauen wir durch Mahlen.

Immer wirken beim Mahldruck zwei Kraftfaktoren zusammen, nämlich senkrechte Druckkraft und in der Horizontalebene wirksame Zugkraft. Die Bestandteile der zwischen den Höckern oberer und unterer Zähne eingeklemmten Bissen werden durch die unter Druck statthabende Unterkieferverschiebung, welche die Höcker-Höckerstellung in Höcker-Rinnenstellung überführt, zerrissen und in mehrfacher Folge der Mahlbewegungen allmählich zermalmt. Die schneidende Reibung, welche dabei zwischen den Höckerflächen und der zwischengeschalteten Nahrung entstehen muß, wird durch die Zugkraft überwunden und durch die Anwesenheit der Druckkraft in nützliche Leistung umgesetzt. Dabei wird die Relation zwischen der angewandten Druck- und Zugkraft je nach der Härte, Zähigkeit und Schlüpfrigkeit der Speisen und der Beschaffenheit der Kauflächen im Einzelfall erheblich differieren. Bald wird die Zugkomponente

einen größeren, bald einen kleineren Bruchteil der Druckkomponente ausmachen. Die Einstellung dieser für verschiedene Kost und Vorbedingungen wechselvollen Relation findet automatisch und für den Kauenden unbewußt statt. Rauhere Zähne mit starker Höckerausprägung haben einen geringeren Mahldruck nötig als abgeschliffene. Je größer die Druckkomponente bei gleicher Härte der Speisen ist, um so weniger einzelne Mahlbewegungen werden zur schluckfertigen Verarbeitung notwendig sein. Je schneller die Kaufolge, um so geringere Exkursionen sind im Einzelfall erforderlich. Auch hier machen Übung und Gewöhnung der Einzelnen ihren Einfluß geltend. Die Einen werden mit höherer Druckkraft und evtl. größeren Exkursionen in kürzerer Zeit dasselbe Ziel erreichen, welches Andere bei Aufwendung geringeren Druckes durch eine größere Zahl weniger umfangreicher Mahlbewegungen erlangen. Beide werden außerdem für verschiedene Nahrungsstoffe ihren Mahltypus etwas variieren. Damit fallen alle, so oft aufgestellten Forderungen, daß jeder einzelne Bissen einer ganz bestimmten regelmäßigen Zahl von Kaubewegungen zu unterwerfen sei, in das Gebiet eines den natürlichen Verhältnissen unzulässigen Zwang antuenden fruchtlosen Schematismus.

Es bleibt Tholucks großes Verdienst, eine experimentelle Prüfung der Mahldruckwirkung eröffnet zu haben, nachdem Head (1906) nicht über unzureichende Versuche hinauskam. Er konstruierte zu diesem Zweck einen besonderen Mahldruckmesser. Das Verfahren ist etwa folgendes. Von dem zu prüfenden Gebiß werden Gipsnegative des Unter- und Oberkiefers angefertigt. Von diesen werden Zinkgußpositive hergestellt und in gehörige Artikulation gebracht. In zwangsläufiger Führung wird darauf durch einen Motor Rundbiß erzeugt. Im Mund, oder künstlich den natürlichen Verhältnissen möglichst entsprechend geformte Bissen werden in die Kaumaschine gebracht und so lange dem Mahldruck unterworfen, bis dieselbe Durchkauung wie im Munde erreicht ist. Da an der Maschine sowohl die Geschwindigkeit regulierbar als auch die Belastung veränderlich ist, können die Verhältnisse des mahlenden Mundkauens weitgehend nachgeahmt werden und die verschiedensten Speisearten auf den notwendigen Mahldruck geprüft werden.

So sind nach Tholuck für ein abschließendes Ersatzkauen bei wechselnder Belastung folgende Zahlen von einzelnen Rundbissen notwendig:

	Belastung				
	1 kg	2 kg	3 kg	6 kg	10 kg
	Rundbisse				
Weiches Brot	30	9	4	1	1
Brotrinde	—	180	80	32	19
Zwieback	—	60	35	18	6
Apfel	100	16	5	1	1
Gekochtes Rindfleisch	—	200	120	56	38
Schinkenwurst	—	—	180	100	60

Die große Verschiedenheit, welche das Durchkauen verschiedener Speisen verlangt, geht aus dieser Tabelle klar hervor.

Auch die nachfolgende Zusammenstellung, welche die Kauzeit in Sekunden bemißt, und wobei für jede Sekunde ein Mahl-(Rund-)biß angenommen ist, ist Tholucks Angaben entnommen:

Kauzeit in Sekunden	Nach Fermi	Nach Gaudenz	Nach Schütz	Nach Tholuck	Mittelwert
für Brot	23	—	45	20	30
für Äpfel	—	14—30	15—25	20	20
für gekochtes Rindfleisch	40	—	60	60	50
für Schinkenwurst	50	—	—	80	65

Bei Einsetzung dieser letztgenannten Mittelwerte bedürfen die genannten Speisen im Durchschnitt:

	An Druckkraft	An Zugkraft	An Mahldruck
Weiches Brot	1 kg	ca. 1 kg	annähernd 2 kg
Brotrinde	6 „	„ 2 „	„ 8 „
Zwieback	3 „	„ 1 „	„ 4 „
Äpfel	2 „	„ 1 „	„ 3 „
Gekochtes Rindfleisch	6 „	„ 1 „	„ 7 „
Schinkenwurst	10 „	„ 2 „	„ 12 „

wobei im Munde zufolge der Einspeichelung der Nahrung der notwendige Mahldruck wohl noch kleiner angenommen werden darf, und zwar nach Tholuck im Mittel mit etwa 7 kg, oder auf ein lückenloses Gebiß verteilt mit etwa 1,4 Atm. Druck. In diesen verhältnismäßig sehr niederen Druckwerten spiegelt sich die stark energiesparende Bedeutung der mahlenden Kauleistung.

d) Die Kauleistung bei defektem und künstlichem Gebiß.

Die alte Erfahrung, daß beim Fehlen mehrerer Zähne die Kauleistung erheblich sinkt, wird für die zahnärztliche Kunst zur Veranlassung, auf den verschiedensten Wegen den Verlust zu beheben und möglichste Annäherung an die normale Kauleistung zu erreichen. Diese therapeutischen Maßnahmen haben hier außer Betracht zu bleiben, wohl aber interessiert uns die Frage nach dem Kauwert des defekten Gebisses und dem Grad künstlicher Restitutionsfähigkeit.

Auch hier sind ganz verschiedene Wege der Feststellung beschritten worden. Ausgehend von der Überlegung, daß beim natürlichen Kauen jedem Zahnpaar ein gewisses Maß von Teilleistung zufällt, hat man jedem Zahn, dessen Gegenzahn vorhanden ist, einen bestimmten Kauwert zugemessen und ihn in Kaueinheiten [Hentze[1])] oder Artikulationseinheiten [Römer[2])] auszudrücken sich bemüht. Besonders militärzahnärztliche Fragestellungen haben hier anregend gewirkt. Wir können nicht auf die verschiedenen Berechnungsmethoden eingehen und wollen nur betonen, daß diese Kaueinheit immer relativ gefaßt werden muß, und daß sie stets einen bestimmten Teil der durch die noch vorhandenen Zahnpaare geleisteten Kaufähigkeit ausmachen wird.

Der Kauwert eines Falles (wir folgen hier Tholuck), wo nur die 4 Prämolaren und die 4 vorderen Molaren auf einer Kopfseite noch vorhanden wären, würde nach der Auffassung von Rohrer noch $^1/_2$, nach jener von Hentze und von Römer noch $^{17}/_{40}$, nach Feiler noch $^3/_8$ des vollen Kauwertes haben. Zur vollen ordnungsmäßigen Zerkleinerung der Nahrung halten mindestens für erforderlich Römer 40, Feiler 43,75, Rohrer 50, Hentze 60% des vollständigen Kauwertes eines gesunden Gebisses.

Vor kurzem ist nun Christiansen[3]) mit einer Prüfungsmethode hervorgetreten, die vielleicht berufen ist, in Zukunft besser als bisher das Leistungsvermögen des Gebisses im gesunden, defekten und künstlich korrigierten Zustand auszudrücken. Er verzichtet auf Druckmessungen und untersucht vielmehr den Grad der Verarbeitung, welche ein durchgekauter Bissen aufweist. Die Feinheit der Bissenpartikel wird dabei mit vier verschiedenen Sieben gemessen, welche das erste 2, das zweite 1, das dritte $^1/_2$ und das vierte $^1/_3$ mm Maschenweite haben. Bestimmte, stets gleich große und gleich schwere Zylinderchen aus

[1]) Hentze: Jahrb. d. hamburg. Staatskrankenanstalten 1917, Beiheft.

[2]) Römer: Strasburger med. Zeit. 1917.

[3]) Christiansen, E. G.: Einige Untersuchungen über das Kauvermögen des natürlichen und künstlichen Gebisses. Vierteljahrsschr. f. Zahnheilk. Jg. 39. 1923.

Cocosnußkern werden von den Prüflingen je in Dreizahl während 50 Rundbißgängen gekaut und dann ausgespien. Ebenso wird sofort der Mund nachgespült. Dieses Kauprodukt wird dann unter Wasserspülung der Reihe nach durch die vier kleinen Siebe getrieben, wobei die Partikel der entsprechenden Größe zurückbleiben. Im Trockenofen gehärtet, werden die Rückstände vorsichtig für jedes Sieb einzeln gewogen. Es kann danach leicht der Prozentgehalt der einzelnen Rückstände im Verhältnis zum Gesamtgewicht der getrockneten Bissenmasse zahlenmäßig zum Ausdruck kommen. Wir haben in Abb. 88 unter Nr. 1—4 die Ergebnisse für 4 Individuen mit ganz gesundem und vollständigem Gebiß, unter Nr. 5—8 für vier weitere mit natürlichem, aber mehr oder minder defektem Gebiß zusammengestellt. Unter 9 und 10 sind Fälle veranschaulicht, wo nur ein Zahn im ganzen Gebiß, das eine Mal der linke obere zweite Molar, das andere

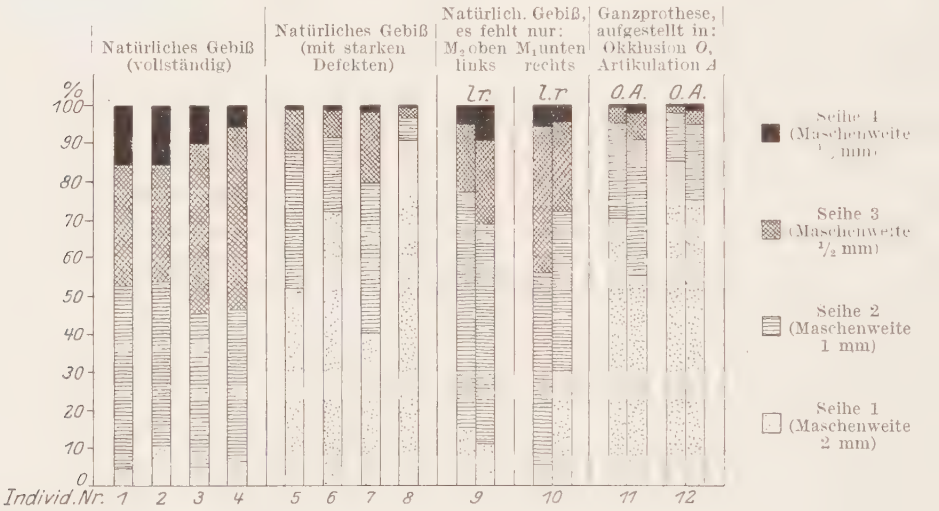


Abb. 88. Prozentuale Zusammensetzung der durch verschiedene Individuen im Munde gekauten Kauprodukte von je 3 kleinen Cocosnußzylindern gleicher Größe und gleichen Gewichts nach 50 maligem Kauen. Das Kauprodukt wurde der Reihe nach durch 4 Seiher mit verschieden enger Maschenweite gespült, dann getrocknet und gewogen. Die Gewichtsmengen, die sich dabei ergeben, sind in Prozenten des Gesamtkauproduktes graphisch eingetragen. (Zusammenstellung aus verschiedenen Figuren von Christiansen, 1923.)

Mal der rechte untere erste Mahlzahn fehlten. Für diese beiden Spezialfälle ist auch das Kauen auf der linken und rechten Seite selbständig versinnbildlicht. Die Unterschiede gegenüber dem ziemlich gleichartigen Verhalten der vier Normalfälle sind einleuchtend. Immer sinkt mit zunehmender Defektheit vor allem die Fähigkeit zur feineren Verarbeitung der Nahrung, während die Rückstände aus den gröberen Seihen höhere Prozentzahlen ausmachen.

In der Literatur findet man die Angabe sehr weit verbreitet, daß Prothesenträger infolge der Intoleranz der Schleimhaut kaum noch $^1/_3$—$^1/_4$ des normalen Kaudruckes erreichen können, und daß die künstlichen Zähne in vielen Fällen einen normalen Kaudruck gar nicht aushalten würden. Darin ist Wahres und Falsches eigentümlich gemischt. Prothesenträger haben in der Tat meist einen stark herabgesetzten Quetschdruck, aber die Aufgabe der zahnärztlichen Prothetik ist es trotzdem, die Kauleistung möglichst auf die gleiche Höhe zu bringen, wie sie im natürlichen vollbezahnten Gebiß besteht. Das kann erreicht werden, wenn man den künstlichen Zähnen mehr eine ziehend als eine quetschende Wir-

kung auf die Speisen zuweist und dafür sorgt, daß wenigstens in der letzten und stärksten Phase des Schlußbisses die ganze Prothese möglichst gleichmäßig belastet wird. Bis zum Jahre 1885 (und leider auch heute noch in vielen Fällen) stellte man die künstlichen Gebisse in Okklusionsstellung, d. h. so auf, daß beim Zubiß alle Höcker in die gegenüberliegenden Zahnfurchen einbeißen. Die Folge war, daß mit solchen Ersatzstücken nur der Quetschdruck ausgenutzt werden konnte. So erklärt es sich auch, daß Christiansen (vgl. Abb. 88 Nr. 11 u. 12) bei in Okklusion aufgestellten künstlichen Gebissen eine sehr schlechte Kauleistung feststellen mußte, obgleich alle fehlenden Zähne bei den Vollprothesenträgern durch künstliche ersetzt waren. Die neuere Zeit bemüht sich dagegen, artikulierende Ersatzstücke herzustellen, d. h. solche, mit denen Rundbiß möglich ist und wo während aller Phasen desselben der Kontakt der Zahnreihen erhalten bleibt. Man sah, daß bei okkludierenden Ersatzstücken immer einzelne Zahnhöcker den Rundbiß verhinderten, und man half sich dann durch Abschleifen von diesen, um überhaupt einen Rundbiß zu ermöglichen. Damit hatte man aber keineswegs artikulierende Ersatzstücke hergestellt, denn der Kontakt der Zahnreihen in allen Phasen des Rundbisses war dann eben nicht mehr vorhanden. Erst seit dem tieferen Erfassen der Kinematik des Unterkiefers ist man nun so weit, daß für jeden Fall voll artikulierende Ersatzstücke hergestellt werden können. Hinzu kommt, daß, nachdem Gysi[1]) seine Anatoformzähne mit starker Riffelung der Kauflächen und Abflußrinnen für den Speisebrei eingeführt hat, der zahnärztlichen Kunst die Fähigkeit gegeben ist, den verminderten Quetschdruck durch erhöhten Zugdruck zu ersetzen.

Funktionell ganz besonders hochwertig können festsitzende Brücken gebaut werden. Bei ihnen wird im allgemeinen der Kaudruck nicht von künstlichen Zähnen, sondern vom Gold aufgenommen und er wird nicht auf die Schleimhaut, sondern auf die als Pfeiler dienenden Nachbarzähne übertragen. Wenn auch hier zufolge der Sensibilität des Periodontiums der Pfeilerzähne der erträgliche Quetschdruck oft etwas herabgemindert ist, so ist er jedoch größer wie bei Prothesenträgern mit herausnehmbaren Stücken. Es lassen sich festsitzende Brücken aber nur da anbringen, wo gesunde Wurzeln vorhanden und diese so gelagert sind, daß sie den Druck, der auf der ganzen Brücke liegt, aufzunehmen vermögen.

5. Die Belastung des Kieferapparates.

Die Kautätigkeit verlangt hohe Grade an Widerstandsvermögen von seiten der Zähne und Kiefer. Auch das Kiefergelenk und sein Bandapparat erfahren bei der Beanspruchung wechselnde Belastung. Die Festigkeit der Teile und des Ganzen wird dabei an den Einzelstellen und während wechselnder Phasen des Kaugeschäftes verschieden sein und je nachdem Beanspruchung auf Druck, Zug, Schub, Torsion usw. bedeuten. Verschiedene Beanspruchungsarten werden sich kombinieren und scheiden. Bei so komplizierten Verhältnissen findet die exakte Forschung große Schwierigkeiten. Doch ist gerade in letzter Zeit manches Wertvolle geleistet worden. In steigendem Grade hat man sich der statischen Analyse der Kauwerkzeuge zugewandt und nach den Zusammenhängen zwischen Stellung und Leistungsfähigkeit der Zähne und Formverhalten der Kiefer einerseits, sowie Muskelkräften, Kau- und Gelenkdruck andererseits gefragt. Auf die dabei gewonnenen, vielfach keineswegs abschließenden Erkenntnisse gründet sich die wissenschaftliche Orthodontie und Prothetik der Gegenwart.

[1]) Gysi, A.: Prothesen mit Anatoformzähnen. Schweiz. Vierteljahrsschr. f. Zahnheilk. Bd. 25. 1915.

Der statische Gesichtspunkt wurde für die Beurteilung der Zahnstellung zuerst von Godon[1]) herangezogen. Er analysierte die Gleichgewichtslage der okkludierenden Einzelzähne und versinnbildlichte sie in einem Kräfteparallelogramm. Ihm ist die Stellung des Zahnes Ausdruck eines Kräfteausgleiches, nämlich zwischen all den Kraftwirkungen, unter denen der Zahn als Glied einer Kette in seinem Kiefer steht und jenen, die ihn von seiten seiner Antagonisten treffen. Wird dieser Gleichgewichtszustand gestört, etwa durch Extraktion eines Zahnes, dann muß sich die Stellung der Nachbar- und Gegenzähne mehr oder minder ändern. Sie werden die Stellung gewinnen, welche dem neu sich einstellenden Gleichgewichtszustand entspricht. Diese Grundvorstellung ist heute unbestritten. Sie hat volle Berechtigung auch für die Beurteilung der Wachstumsveränderungen und für die Kieferverbildung. Es haben namentlich Wiessner[2]), Zielinski[3]) und Köhler[4]) die statischen Verhältnisse der einzelnen Zahntypen und ihrer Orientierung in den Kiefern unter regulären und modifizierten Verhältnissen studiert und damit das Stellungsproblem gefördert.

Damit ergab sich ohne weiteres die Notwendigkeit, jenen Spannungen in den Kiefern selbst nachzugehen, welche so großen Einfluß auf die Zahnstellung haben. Zwei Wege standen offen. Der eine forderte, die statische Betrachtungsweise nun auch auf die Kiefer anzuwenden. Er drängte mit Notwendigkeit dazu, sich mit den wirksamen Muskelkräften genauestens zu beschäftigen, sie nach Größe, Angriffspunkt und Richtung eingehender zu studieren, in Teilkomponenten zu zerlegen und in ihrer komplexen Wirkungsmöglichkeit zu erfassen. Die Methode der graphisch-mathematischen Statik war auch hier gegeben. Heute kann, wenigstens für den menschlichen Unterkiefer, die innere Beanspruchung durch das Kaugeschäft als in den Hauptsachen geklärt gelten. Winkler[5]) hat hierzu am meisten beigetragen. Nicht ganz so weit sind wir mit dem statischen Verständnis des Oberkiefers. Die weit größere Anzahl schwer mathematisch faßbarer Teilmomente, welche hier berücksichtigt werden sollten, vielfach aber noch nicht berücksichtigt werden können, läßt noch manche Frage offen. So werden für die Beurteilung des Oberkiefers die Ergebnisse des zweiten Betrachtungsweges besonders wichtig. Er geht von den Kieferverbildungen aus, nimmt also das Naturexperiment als Untersuchungsbasis und folgert nun rückschließend aus das wirksame Kräftespiel im regulären Verhalten.

Mechanisch betrachtet, ist der Unterkiefer eine Hebelvorrichtung. Jede Hälfte wirkt als einarmiger Hebel. Für die statische Betrachtung ist es zweckmäßiger, sie als Träger auf zwei Stützen aufzufassen [Winkler[6])] und an die Druckwirkungen zu denken, welche an Kaustelle und im Gelenk entstehen und hier Widerstände hervorrufen. Ganz vereinzelt steht die Auffassung Richters[7]), der den Unterkiefer in jeder Hälfte als Einrichtung ansieht, die während des Kauens bald als einarmiger, bald als zweiarmiger Hebel Benutzung finde. Er stellt sich das so vor, daß zwar beim Abbeißen und ebenso im Nachdruck (Schluß-

[1]) Godon, Ch.: Application du parallélogramme et du polygone des forces. Schweiz. Vierteljahrsschr. f. Zahnheilk. 1907.

[2]) Wiessner, V.: Einwirkung mechanischer Energie auf die Zähne. Österr.-ung. Vierteljahrsschr. f. Zahnheilk. Bd. 24. 1908.

[3]) Zielinski: Abweichungen der Frontzähne in der Sagittalen usw. Zahnärztl. Orthop. u. Prothese Jg. 7. 1913.

[4]) Köhler, L.: Versuche, die Gesetze der Statik und Mechanik in die Betrachtung des menschlichen Gebisses einzuführen. Dtsch. Monatsschr. f. Zahnheilk. 1921.

[5]) Winkler, R.: Der funktionelle Bau des menschlichen Kieferapparates. Dtsch. Zahnheilk. Heft 55. 1922.

[6]) Winkler, R.: Beiträge zur Kaumechanik. Dtsch. Monatsschr. f. Zahnheilk. 1922.

[7]) Richter, W.: Ist der Unterkiefer ein einarmiger oder zweiarmiger Hebel? Dtsch. Monatsschr. f. Zahnheilk. 1921.

phase der Kautätigkeit) an der einarmigen Hebelnatur kein Zweifel bestehe, daß aber beim mahlenden Kauen dem Unterkiefer zufolge seiner Gleitfähigkeit eine Drehung erteilt werde, die um einen Punkt zwischen Kaustelle und Gelenk erfolge. Er spricht daher von einem Gleithebel und mißt den Verhältnissen energiesparende Bedeutung für das Molarenkauen zu. Wir halten die Anschauung für abwegig. Aber eine Spur von Richtigem ist doch enthalten. Die Hebelvorrichtung spielt wirklich nicht ganz zwangsläufig, unter einem gewissen Gesichtswinkel kann der Unterkiefer als an seinen Muskeln und Bändern frei aufgehängt gedacht werden. Das hat in krasser Ausdrucksweise vor allem Weigele[1]) betont, der denn auch dem Unterkiefer im Sinn der theoretischen Mechanik 6 Grade der Freiheit zuspricht, ihn sich in den 3 Hauptebenen des Raumes verschiebbar und um (in diesen gelagerte) ebensoviel Konstruktionsachsen drehbar vorstellt. Für die praktische Seite kommt von diesen Möglichkeiten allerdings viel weniger in Betracht. Aber es ist richtig, daß bei der Beurteilung der Hebelwirkungen nicht nur an die verhältnismäßige Zwangsläufigkeit der Unterkieferbewegung, sondern immer auch an die geringe, aber bestehende Freiheit zu passiver Verlagerung gedacht werden sollte, weil sich daraus die Ergebnisse ändern können. Das ist für heute erst teilweise möglich, und alle Berechnungen der Belastungsverhältnisse gehen von der Voraussetzung eines ruhenden Systemes aus.

Wie verteilt sich nun die Kraftwirkung auf die beiden Widerlager, gegen welche der Unterkiefer im Zubiß drängt? Weigele[1]) und auch Köhler nehmen an, daß beim Kauen ein eigentlicher Gelenkdruck überhaupt nicht zustande komme, daß der Wirkungsgrad aus der Leistung der Kaumuskeln voll und ganz der Kaustelle zufalle. Das wäre in der Tat eine Art Idealzustand. Aber es ist von vornherein höchst unwahrscheinlich, daß die Verhältnisse so liegen. Die Kaustellen sind wechselnde, und die tatsächliche Verschiebbarkeit des Unterkiefers und damit der Angriffspunkte für die beim Zubeißen beteiligten Muskeln ist viel geringer als sie sein müßte, um immer die Resultante der Muskelkräfte durch die Kaustelle fallen lassen zu können. Richtig ist nur, daß, je weiter die Kaustelle nach hinten rückt, um so mehr Belastung auf sie fällt, und daß gleichzeitig der Gelenkdruck abnimmt. Nach Winklers Berechnungen — direkte Aufnahmen über die Druckverhältnisse im Kiefergelenk liegen nicht vor — kommt es beim gleichzeitig beiderseitigen Kauen nie zu einer völligen Druckentlastung im Gelenk, und beim Kauen auf den Schneidezähnen ist der Gelenkdruck sogar doppelt so groß als an der Kaustelle. Das hängt mit der Lage der Muskelresultanten und ihrem Abstand von den Belastungsstellen zusammen. Beim Kauen auf den hintersten Mahlzähnen ist der Gelenkdruck nur etwa ein Drittel des gleichzeitigen Kaudruckes.

Die bisherigen Auseinandersetzungen beziehen sich auf die Belastungsverteilung bei gleichmäßiger Inanspruchnahme der beiderseitigen Kaumuskeln, also beim Beidseitenkauen. Beim Kauen auf nur einer Seite müssen die Verhältnisse andere sein, denn jetzt ist der Unterkiefer als Ganzes ein Träger auf drei Stützen. Sie liegen in den beiden Gelenken und der einen Kaustelle. Die Muskelaktion hat jetzt auf den Kiefer eine gewisse Kippwirkung. Gysi hat längst die Beobachtung gemacht, daß sich beim ausgeprägt einseitigen Kauen auf der Kauseite der Gelenkkopf von der Pfanne abhebe. Die Berechnungen Winklers bestätigen, daß beim einseitigen Kauen auf der Kauseite der Gelenkdruck die *O*-Schwelle erreicht oder noch etwas unter sie sinkt. Auf der entgegengesetzten Seite aber bleibt er positiv, und zwar ist seine Größe ziemlich unabhängig von der Lage der Kaustelle auf der gegenüberstehenden Kauseite. Wird nur

[1]) Weigele, B.: Versuch, am Bau des Unterkiefers die Gesetze der Mechanik und Statik aufzufinden. Korrespondenzbl. f. Zahnärzte Bd. 47. 1921.

einseitig gekaut, dann ist naturgemäß der hier erzeugbare Kaudruck größer als bei beidseitigem Kauen für dieselbe Stelle auf jeder der beiden Kauseiten. Er ist aber nicht gleich der Summe beider Druckwirkungen beim Zweiseitenkauen, sondern kleiner, weil für jede der beiden Kaustellen die jenseitige Muskelgruppe nicht so vorteilhaft ausgenutzt werden kann wie die diesseitige beim Einseitenkauen. Das Verhältnis zwischen dem Kaudruck auf den Schneidezähnen und jenem auf den Molaren ist nach Winkler beim beidseitigen Kauen 1 : 2, beim einseitigen Kauen nur 1 : 1,4.

Die aktiven Kräfte, welche auf die Kiefer wirken, suchen diese in ihrer Form auch zu verändern. Sie bringen innere Spannungen hervor, und die Festigkeit der Konstruktion ist nur so groß, als diese der äußeren Belastung Widerpart zu halten vermögen. Wie bei Kalkarmut im Knochen aus der Beanspruchung der Teile sich die Gesamtverhältnisse ändern, hat Schröder[1]) neuerdings durch eine entwicklungsmechanische Erklärung der rachitischen Kiefer gezeigt. Es ist eine mustergültige Darstellung. Sie bestätigt durchaus die Anschauungen, welche aus der statischen Analyse der Kiefer gewonnen wurden. Für andere pathologische Kieferzustände wären entsprechende sorgfältige Kausalanalysen höchst erwünscht.

Die wichtigsten Tatsachen über die innere Beanspruchung der Kiefer sind folgende: Im *Unterkiefer* wird beim Kauen die Beanspruchung auf Biegung im Vordergrund stehen, hierbei werden, je nachdem ob einseitig oder zweiseitig gekaut wird, bald in den oberen, bald in den unteren Teilen des Basalbogens Zug- bzw. Druckspannungen entstehen, die in Randstrecken am größten sind und nach der Mittelzone des Basalbogens abnehmen. In der Gegend des Canalis mandibularis werden sie annähernd = 0 sein. Dagegen müssen in dieser Mittelzone Schubspannungen auftreten. Bei der Länge des Trägers müssen die Zug- und Druckspannungen beim Schneidezahnkauen größer sein als beim Molarenkauen. Die Schubspannungen aber werden mit dem Auflagerdruck steigen, also beim Kauen auf den Mahlzähnen am größten werden. Zu diesen in der vertikalen Mittelebene des Kiefers auftretenden Spannungen kommen andere hinzu, die mehr seitlich, nach innen und außen von ihr liegen. Sie sind zum Teil durch Torsionsbeanspruchung bedingt und erzeugen in den Haversschen Systemen der seitlichen Unterkieferwandungen Verhältnisse, die etwa mit dem Zusammendrehen einer Schnur aus einzelnen Fäden zu vergleichen sind. Da bei Torsionsbeanspruchung die peripheren Teile immer stärker beansprucht werden als die zentralen, fällt das Schwergewicht auf die besonders feste Kieferaußenwand. Allerdings ist deren Ausbau keineswegs nur aus dem Torsionsmoment hervorgegangen, die torquierenden Kräfte sind nicht allzu groß, die von ihnen ausgehenden Funktionsreize also wohl auch nicht allzu stark. Dafür kommen, namentlich aus der Seitwärtsbewegung des Unterkiefers, auch in den seitlichen Begrenzflächen Druck- und Zugspannungen hinzu und komplizieren die Verhältnisse weiter in einer Weise, die hier nicht verfolgt werden soll. Die bekannten anatomischen und histologischen Tatsachen über das Knochengefüge und seine Verschiedenheit an bestimmten Strecken des Unterkiefers lassen sich restlos mit diesen statisch erschlossenen Spannungsverhältnissen in einleuchtende Beziehung bringen.

In ähnlicher Weise, wie für den Unterkiefer, läßt sich auch der Oberkiefer zunächst als Träger auffassen. Man lege nur einmal das Schwergewicht auf seinen Basalbogen und dessen hintere Verbindung mit der Schädelbasis. Dann wird auch er zum Träger mit drei Stützen, wovon zwei in den Gelenken liegen

[1]) Schröder, B.: Die entwicklungsmechanische Erklärung der rachitischen Kiefer. Dtsch. Monatsschr. f. Zahnheilk. 1923.

und die dritte sich an der Kaustelle findet. Bei beidseitigem Kauen wäre es ein Doppelträger, jeder auf zwei Stützen. Im Gegensatz zum Unterkiefer gibt der Träger selbst nur zum allerkleinsten Teil Angriffspunkte für die Kaumuskeln ab. Die hier allein in Betracht stehenden Anheftungen der Masseteren und inneren Flügelmuskeln liegen so, daß die Beanspruchung des auf seinen Stützen liegenden Trägers bei der Belastung auf eine Durchbiegung des Basalbogens nach unten tendiert. So werden im Basalbogen nahe den Zahnhälsen Zug-, höher oben, dort, wo der Basalbogen ganz besonders kräftig ist, Druckspannungen entstehen. Die konvexe Okklusionskurve des Oberkiefers erweist sich als zweckmäßig und fördert die Druckkonzentration nach besonders druckkräftiger Stelle. Die im Alveolarteil festgestellten Längstrajektorien sind Ausdruck der geschilderten Inanspruchnahme des Knochens. Selbstverständlich komplizieren sich aus der Einpflanzung des Basalbogens in das Gesichtsgerüst die Dinge ganz außerordentlich. Die konstruktiven Hauptpunkte dieser Verhältnisse haben wir schon früher geschildert. Sie haben bedeutsame Rückwirkung, namentlich in bezug auf die Belastung des Gaumens. Man kann denselben zunächst als Querversteifung ansehen, aber wahrscheinlich birgt diese Auffassung nicht alles. Es ist vielmehr anzunehmen, daß er oft mehr im Sinne einer Querspanne, also auf Querzug, beansprucht wird, und zwar deshalb, weil die Oberkieferzähne die unteren mit ihren buccalen Höckern überragen, somit an ihren Okklusionsflächen die Druckwirkung sich mehr nach außen als nach innen zu geltend machen wird, woraus für das Gaumengewölbe Zugspannungen hervorgehen können. Es ist denkbar, daß hier für die Einzelfälle aus der Konkurrenz von Querdruck und Querzug sich verschiedene Zustände herausbilden können. Die starke buccalpalatinale Divergenz der Molarenwurzeln weist auf recht komplexe Verhältnisse hin. Einerseits geht die Hauptdruckfortleitung, wie Abb. 72 zeigt, nach oben und innen. Sie hat eine leichte komprimierende Komponente, andererseits muß eine Druckablenkung nach außen durch das Übergreifen der oberen Zähne stattfinden, die um so stärker ins Gewicht fallen wird, je senkrechter im Einzelfall die hinteren Oberkieferzähne stehen. Kein Teil des Gesichtsskelettes weist so variable Verhältnisse auf wie gerade der Gaumen, und man vermutet längst dabei Rückwirkungen aus der Kautätigkeit. Völlig geklärt sind diese Verhältnisse noch nicht, es sind erst wichtige Anhaltspunkte gewonnen, die einer eingehenden Verfolgung wert sind.

Werfen wir zum Schluß noch einen Rückblick auf den ganzen Kieferapparat, um die wichtigsten Aufgaben der Zahnheilkunde für die Tauglichmachung defekter Gebisse und verbilderter Kiefer zu kennzeichnen. Die Leistung eines Kauapparates muß dann höchstwertig sein, wenn er erlaubt, die drei Arten der Kaubewegung, nämlich Auf- und Zubiß, Vor- und Rückschieben und die Seitwärtsbewegung alle voll beim Kauen auszunutzen. Mit anderen Worten gesagt, wenn beim Zubeißen sich alle Zähne berühren, oder besser ausgedrückt, ineinandergreifen wie die Räder eines Uhrwerkes und wenn dieser Kontakt beim Vor-, Rück- und Seitwärtsschieben stets erhalten bleibt. Unter solchen Verhältnissen wirken sich an so viel Einzelstellen quetschende und ziehende Teilkräfte aus, daß es mit verhältnismäßig geringem Kraftaufwand möglich ist, eine ganz starke Verkleinerungsarbeit zu vollbringen. Jede der genannten Bewegungsarten stellt an die Form und Stellung der Zähne ihre bestimmten Anforderungen. Der Zubiß verlangt, daß immer ein Höcker in eine Fissur der Gegenzahnreihe eingreift, daß die Höcker und Fissuren so geformt sind, daß die Speisen wie von Keilen durchstoßen werden können, und daß Riffelungen um die Höcker und Fissuren liegen, damit sich zur Stoßwirkung die Reibwirkung geselle. Würde der Mensch

seinen Unterkiefer nur auf- und abwärts bewegen, wie die Carnivoren, dann müßten bloß die Höcker der einen Zahnreihe in die der anderen passen, dadurch aber, daß der Mensch seinen Unterkiefer auch vor-, rück- und seitwärts verschiebt, werden ganz bestimmte und schwer erfüllbare Relationen zwischen den einzelnen Zähnen und den beiden Zahnreihen sowie zwischen dem Gelenk notwendig, wenn nicht manche Zähne bei der einen oder anderen Art der Schiebebewegung leer laufen und die anderen entsprechend stärker belastet werden sollen. Ein vollbezahnter Kauapparat, bei dem diese Bedingungen erfüllt sind, wird mit einem wesentlich geringeren Kaudruck auskommen als wie ein Mensch, der nur ein oder zwei der wirksamen Kaumöglichkeiten ganz oder teilweise ausnutzen kann.

Tatsächlich erreicht die Natur diesen Idealzustand nur selten. Meist klaffen die Backenzähne weit auseinander, wenn die Incisiven Schneide auf Schneide stehen. Der beim Rückbiß an sich schon notwendigerweise gesteigerte Kaudruck wird nicht von der ganzen Zahnreihe, sondern nur von einem Teil derselben aufgenommen. An diesen Stellen entsteht Überbelastung. In der Jugend werden solche den Knochen zur Umbildung anregen und daraus Anomalien hervorgehen, im Alter und bei geschwächter Konstitution erkrankt das Zahnbett überbelasteter Zähne.

Es wird daher die Aufgabe so lauten, daß der sich entwickelnde Kieferapparat — besonders während des Zahnwechsels — zu überwachen ist, und daß unter Umständen die Zähne durch die Tätigkeit des Kieferorthopäden in die Richtung dirigiert werden, welche das Herausbilden eines möglichst hochwertigen Kieferapparates erlaubt. Aufgabe des zahnärztlichen Prothetikers wird es sein, verlorengegangene Zähne durch funktionell möglichst günstigen Ersatz einzuführen, ehe sich an dem Kiefer Folgen des Zahnverlustes eingestellt haben, die nicht mehr, oder nur teilweise reparabel sind. Bei partiellem Ersatz ist das gestellte Ziel meist verhältnismäßig leicht erreichbar, weil durch die noch vorhandenen Zähne die Bewegungsbahnen des Kiefers in der Regel eindeutig festgelegt sind. Anders wird es sein, wenn diese Zähne nicht mehr imstande sind, dem Zahnarzt als Führung zu dienen, oder wenn sehr viel oder alle Zähne verlorengegangen sind. Dann muß er Apparate benutzen, welche ihm die Kieferbewegungen seines Patienten möglichst genau wiedergeben sollen, damit er den künstlichen Zähnen jene Form und Stellung geben kann, die erlaubt, daß in allen Phasen der Kaubewegungen der Kontakt aller Zähne erhalten bleibt.

Im natürlichen Gebiß wird der Unterkiefer einerseits durch das Gelenk, andererseits durch die Zähne geführt. Beim zahnlosen Kiefer fällt die Führung durch die Zähne fort, und es bleibt nur jene durch das Gelenk übrig. Sie muß durch einen Apparat, einen *Artikulator*, wiedergegeben werden. Dieser muß Gelenke haben, die in ihrer Formgestalt und ihrem Abstand voneinander sich gleich wie bei dem Patienten verhalten und muß außerdem die Basis des Ersatzstückes, auf welche die Zähne aufgesetzt werden sollen, die Alveolarfortsätze, in diejenige Lage zum Gelenk bringen, welche dem Kieferbau des Patienten entspricht.

Während man früher, in Verkennung der wahren Aufgabe zahnärztlicher Prothetik, Okkludoren verwandte, d. h. Apparate, die, um ein beliebiges Scharniergelenk, Öffnen und Schließen des Apparates, und damit der entstehenden Prothese, aber natürlich nicht in den physiologisch richtigen Bewegungsbahnen gestatteten, hat man seit 1865 versucht, wirkliche Artikulatoren zu konstruieren. In diesem Jahr fertigte Bonwill einen Apparat an, der in den Gelenken die drei Bewegungsarten gestattet. Die Gelenkbahn selbst war horizontal gelagert, beide Gelenke 10 cm voneinander entfernt, für die Lagerung der Alveolarwälle zum

Gelenk gab Bonwill an, daß die Berührungsfläche der mittleren Schneidezähne von den beiden Gelenken je 10 cm betragen solle. Wenn wir von der ungenügenden Orientierungsmöglichkeit der Alveolarwälle zu den Gelenken absehen, ist dieser Apparat brauchbar für Individuen, die kein Tuberculum, also eine horizontale Gelenkbahnführung haben und bei denen die beiden Gelenke 10 cm voneinander entfernt liegen. Aber auch bei diesen ahmt er die Bewegung des sog. ruhenden Kondylus und damit die exakte Seitwärtsbewegung des Unterkiefers nicht nach. Da aber die meisten erwachsenen Menschen ein Tuberculum haben und damit eine nach vorn und unten gerichtete Gelenkbahn aufweisen, konstruierte man danach Artikulatoren mit schräg gelagerter und verstellbarer Gelenkbahnführung. Weil jedoch zur individuellen Bestimmung der Gelenkbahn sehr komplizierte Untersuchungen notwendig sind, hat man vielerseits diesen Weg wieder verlassen und hat, besonders nach den wichtigen Untersuchungen von Gysi über den Einfluß kleiner Abweichungen des Artikulators von den natürlichen Bewegungsbahnen des Individuums, Apparate mit Durchschnittswerten konstruiert. Auch dieser Weg ist von anderen (Fehr, Eichentopf) wieder aufgegeben worden, indem sie das Gelenk und seine Bahnen ganz unberücksichtigt ließen, vielmehr die Bewegungen des Unterkiefers zum Oberkiefer registrierten und die so gewonnenen Bewegungsbahnen zu den Führungsbahnen ihres Artikulators machten. So genial auch diese Idee war, diese Bewegungsbahnen ließen doch so viele Nebenbewegungen zu und die Einzelbewegungen waren so schwer exakt wiederzugeben, daß einer von uns (Winkler) alle Artikulatoren verwarf und den Patienten zu seinem eigenen Artikulator machte. In der Zwischenzeit ist es Schröder und Rumpel gelungen, einen Apparat herauszubringen, der die individuellen Bewegungsbahnen des Unterkiefers wiedergibt und keine Nebenbewegungen zuläßt. Sie registrieren die Bewegungsbahn des Unterkiefers zum Oberkiefer wie Eichentopf und Fehr, legen sie durch Verschraubungen in beliebig angebrachten, den natürlichen Gelenken ähnlichen Gelenken fest und schaffen außerdem eine vordere Führung, indem sie den von Gysi eingeführten Führungsstift übernahmen.

Mit der Einführung dieses Apparates scheint uns technisch das Artikulatorenproblem gelöst. Der zahnärztliche Prothetiker, der seine Kunst versteht, ist damit in der Lage, eine funktionell ganz hochwertige Prothese zu schaffen.

Schlucken.

Von

Josef Palugyay

Wien.

Zusammenfassende Darstellungen.

Luciani, C.: Physiologie des Menschen. Jena: Gustav Fischer 1906. — Nagel, W.: Handbuch der Physiologie. Braunschweig: Vieweg & Sohn 1907. — Magnus, R.: Die Bewegungen des Verdauungskanals. Ergebn. d. Physiol. Bd. 7, S. 28. 1908. — Kronecker, H.: Die Schluckbewegung. Dtsch. med. Wochenschr. 1884, Nr. 16—24. — Mikulicz, J. v.: Beiträge zur Physiologie der Speiseröhre und der Kardia. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 12, S. 569. 1903. — Schreiber, J.: Über den Schluckmechanismus. Berlin: August Hirschwald 1904. — Palugyay, J.: Röntgenstudien über den ösophagealen Schluckakt. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 200, S. 620. 1923.

Der in der Mundhöhle gebildete Bissen wird mittels des *Schluckaktes* durch den Schlund, die Speiseröhre und die Kardia in den Magen befördert. Der Schluckakt besteht aus einer Reihe von komplizierten Bewegungen der Muskulatur des Pharynx, des Oesophagus und der Kardia.

Die Theorien über den Mechanismus des Schluckens gehen weit auseinander.

Magendie, dessen Theorie teils auf anatomischen Erwägungen, teils auf physiologischen Beobachtungen fußt und von den älteren Forschern allgemein anerkannt wurde, unterscheidet beim Schlucken drei Akte, den ersten, willkürlichen, währenddessen der Bissen vom Mund zum Isthmus faucium gelangt, den zweiten, unwillkürlichen, von reflektorischer Natur, der sehr rasch, fast konvulsiv erfolgt und durch welchen der Bissen den Schlund passiert und an das obere Ende der Speiseröhre gelangt, und den dritten, gleichfalls dem Einfluß der Schwerkraft entzogenen und sehr langsam verlaufenden, der den Bissen bis zum Magen leitet. Im Wesen besteht der Mechanismus in einer *peristaltischen Bewegung*, durch die der Bissen allmählich weitergerollt und vorwärtsgetrieben wird, im ersten Zeitabschnitt durch den Druck der Zunge gegen den Gaumen infolge der Kontraktion der *Musculi longitudinales linguae* und der *Mm. mylohyoidei*; im zweiten Zeitabschnitt durch die Kontraktion der *Constrictores pharyngis*, welche den Bissen umfassen, umschließen und vorwärtstreiben, während der *Kehlkopf* mit dem *Zungenbein* in die Höhe geht und das Gleiten des Bissens über die *Glottisöffnung* beschleunigt; im dritten Zeitabschnitt durch die fortschreitende Kontraktion der *Ringmuskulatur der Speiseröhre*, welche durch den Druck, mit dem der Bissen durch die Zusammenziehung des Schlundes vorwärtsgetrieben wird, eine Dehnung erfahren hat.

Gegenüber der Theorie Magendies, der das Schlucken im wesentlichen als eine peristaltische Bewegung auffaßt, erklären Kronecker[1]), Meltzer und

[1]) Kronecker u. Meltzer: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1883, Suppl.-Bd. S. 328.

Falk auf Grund von experimentellen Versuchen (mittels Schlundsonde, Gummibläschen und Registrierung deren Bewegungen auf der rotierenden Trommel), daß der Schluckakt ein Spritzvorgang sei.

Auf Grund ausgedehnter Versuche gelangt Kronecker zu dem Ergebnis, daß die Schluckbewegung in einem Akt erfolgt, indem der Schluck (flüssige oder breiige Massen) beliebig lange in der Mundhöhle an der Zungenwurzel gehalten werden kann und nach Auslösung der Schluckbewegung mit großer Geschwindigkeit unter relativ hohem Drucke in den Magen geschleudert wird.

Als wichtigste Schluckmuskeln bezeichnet Kronecker die *Mylohyoidei* (Genio- und Styloglossi sowie Transversus linguae kommen nicht in Betracht), wichtig ist weiterhin der *M. longitudinalis linguae*. Der Schluckmechanismus beginnt, wenn durch Reizung der Rachenwand die *Schluckmuskulatur* reflektorisch innerviert worden ist. Von da ab ist der Ablauf nicht mehr willkürlich, oft erfolgt das reflektorische Schlucken wider unseren Willen und in einem Moment, in welchem wir es am wenigsten erwarten würden (Schlaf, Ohnmacht). Der einfache reflektorische Schluckakt enthält eine einfache kurze Haupthandlung und eine Reihe von Vor-, Neben- und Nachspielen. Die Kontraktion der *Mm. mylohyoidei* drängt die Zunge nach oben und hinten; zu gleicher Zeit ziehen die *Mm. hyoglossi* die Zungenwurzel, welche in der Ruhelage nach hinten oben gerichtet ist, nach hinten unten, hierdurch wird der untere Schlundraum rasch verkleinert, die Schluckmasse wie durch einen Spritzstempel unter hohen Druck gestellt und nach der Seite des geringsten Widerstandes, d. h. in der Norm nach dem Oesophagus zu verdrängt. So werden flüssige und weiche Speisen durch die ganze *Schluckbahn* bis zur Kardia herabgespritzt, bevor Kontraktionen der Pharynx- und Oesophagusmuskeln sich geltend machen können. Damit aber das Spritzen den Effekt in der gewünschten Richtung ausübe, müssen die Wandungen der Spritze dicht schließen. Es müssen also alle Nebenöffnungen versperrt sein.

Deren existieren auf dem Schluckwege wesentlich drei: die nach der Mundöffnung, die nach der Nasenhöhle und die nach dem Kehlkopf zu. Zuvörderst muß die Zunge die Mundöffnung sperren. Nach Zaufal[1]) tritt beim Schlingakte die Plica salpingopharyngea an die hintere Rachenwand und schreitet zu gleicher Zeit gegen die Medianlinie vor: durch Kontraktion des M. thyreo-pharyngeo-palatinus und des salpingo-pharyngeus, durch die gleichzeitige Hebung des Kehl- und Schlundkopfes und das Zurückdrängen der medialen Tubenplatte durch den Levator veli. Die Plicae salpingo-pharyngeae bilden so an der hinteren Rachenwand einen spitzen Bogen, dessen Öffnung durch den Wulst des kontrahierten Azygos geschlossen wird. Da nun auch das Gaumensegel gehoben und die hintere Rachenwand dem Azygoswulst entgegengedrängt wird, so wird durch diesen Mechanismus ein vollständiger Abschluß des Nasenrachenraumes vom hinteren Rachenraume hergestellt. Der dritte Weg, welcher die Schluckbahn kreuzt, ist der Zugang zur Luftröhre. Man kann 4 Arten von Schutzvorrichtungen gegen den Eintritt von Nahrungsmitteln in die Luftwege unterscheiden:

1. Das Aufwärts- und Vorwärtssteigen des Kehlkopfes, kombiniert mit der Rückwärtsbewegung der Zunge, deren Wurzel sich zum Teil auf den oberen Kehlkopfeingang legt.
2. Der Kehldeckel, welcher zwischen der Zungenwurzel und dem Kehlkopf gelegen ist, folgt der Bewegung, welche dieser ihm mitteilt, und wird so auf die obere Öffnung des Kehlkopfes angedrückt.
3. Die Stimmritze wird geschlossen. Dies ist zufolge Magendie die Hauptursache, weshalb die Nahrungsmittel nicht in die Luftröhre fallen.
4. Durch die außerordentliche Empfindlichkeit der Schleimhaut, welche den Raum neben den Stimmbändern auskleidet, wird bewirkt, daß jeder nicht gasförmige Körper, welcher durch fehlerhaftes Schlucken oder unzeitgemäßes Atmen zum Kehlkopf, „in die falsche Kehle", gelangt, krampfhaftes Husten veranlaßt, welches den Fremdkörper durch brüske Luftströme in die Schluckbahn befördert.

Stuart und Cornich[2]), welche 1891 Gelegenheit hatten, Beobachtungen an einem Manne, welcher infolge einer Operation eine größere Öffnung nach außen hatte, den Schluck-

[1]) Zaufal, Arch. f. Ohrenheilk. Bd. 15, S. 96.
[2]) Stuart u. Cornich: Journ. of anat. a. physiol. Bd. 26, S. 231—238.

akt direkt zu beobachten, bestreiten, daß der Kehlkopfverschluß durch den Kehldeckel bewirkt wird, indem sich derselbe nach hinten umbiegt; sie schließen sich auf Grund ihrer Beobachtungen der Ansicht einiger älterer Autoren an, daß die Gießbeckenknorpel den Verschluß bewirken, indem sie sich stark vorbiegen und aneinanderlegen, so daß sie mit der Epiglottis eine T-förmige Fuge bilden, der Querast der Fuge wird von der Epiglottis und den Plicae aryepiglotticae gebildet.

Dieser Annahme gegenüber kam Réthi[1]) auf Grund von Tierversuchen zu dem Ergebnisse, daß sich der Kehldeckel beim Schlucken über den Kehlkopfeingang legt, und zwar wird er von der Zungenwurzel niedergedrückt; seine eigenen Muskeln sind zum Herabziehen ungenügend. Weiterhin fand er, daß beim Schlucken eine Kontraktion der Cricothyreoidei und der Cricoarythenoidei laterales (Schluß der Stimmritze) eintritt, ferner eine Ausbuchtung der hinteren Rachenwand in der Höhe zwischen Zungenbein und Basis der Arythenoidknorpel.

Auch Kauthak und Anderson[2]) sind zu demselben Ergebnisse wie Réthi gelangt.

Nachdem der *Schlingmechanismus* den Bissen in die Speiseröhre geschleudert hat, tritt nach der Theorie Kroneckers eine Kontraktion der Oesophagusmuskulatur ein, nicht nur wenn Bissen sowie mittlere und größere Wasserschlucke genommen werden, sondern sogar auch beim Leerschlucken, wo also nur eine kleine Menge Speichel, vielleicht mit Luft gemengt, kardialwärts geschleudert wird. Die Reihe von Mechanismen, welche sich auf dem Speisewege zum Magen finden, sind nur zur Reserve angebracht. Diese Annahme wird gestützt durch drei Momente; zuvörderst ist die Muskulatur des Oesophagus von verschwindender Stärke gegenüber den höher gelegenen Schluckmuskelgruppen. Sodann weist der Umstand, daß die lange Speiseröhre keinerlei Verdauungsdrüsen enthält, schon darauf hin, daß mit keinem längeren Aufenthalt der Speisen in derselben gerechnet wird. Endlich erscheint es sehr wünschenswert, daß die dem Speisewege benachbarten Luftwege möglichst kurze Zeit in ihrer Wegsamkeit beschränkt werden und für den Fall, daß die Massen Widerstand finden, Reservekräfte prompt zu Hilfe kommen, die nicht erst eines neuen Antriebes bedürfen.

Nach Kronecker sind im Schluckrohr bis zur Kardia fünf Muskelzüge zu unterscheiden: Die Muskulatur des ersten Aktes (wesentlich der Mylohyoideus), die der Constrictoren und die der drei Abschnitte des Oesophagus; vor diesen drei Abschnitten des Oesophagus beginnt der ganze oberste, etwa 6 cm lange Teil seine Kontraktion fast vollständig gleichzeitig, etwa 1,2 Sekunden nach dem Schluckanfang. Hierauf verfließen 1,8 Sekunden, bevor der nächste Abschnitt in einer Länge von beiläufig 10 cm wiederum fast gleichzeitig sich zusammenzuziehen beginnt. Darauf hält eine längere Pause von ca. 3 Sekunden den Fortschritt der Bewegung auf, worauf endlich der letzte Abschnitt in Zusammenziehung gerät. Die Pause zwischen der Bewegung des ersten und zweiten *Schluckabschnittes* (Mylohyoideus und Constrictoren) beträgt etwa 0,3 Sekunden. Die Dauer der Pause zwischen der Bewegung der Constrictoren und derjenigen des ersten Oesophagusabschnittes beträgt etwa 0,9 Sekunden. Jeder der fünf ringförmigen Abschnitte, in welche die Schluckbahn zerfällt, kontrahiert sich ziemlich auf einmal und hat auch in allen seinen Teilen eine ziemlich gleiche Kontraktionsdauer. Die verschiedenen Abschnitte jedoch kontrahieren sich nacheinander, nach Pausen, die um so länger werden, je länger die Zusammenziehung der einzelnen Ringe dauert. Je langsamer ein Abschnitt sich kontrahiert, desto geringere Beschleunigung erteilt er den, durch seine Kontraktion abwärtsgetriebenen, Massen. Weiter ist zu bemerken, daß die Kontraktion eines jeden Abschnittes die darauffolgende Pause überdauert. Dadurch nun, daß die Kontraktion des

[1]) Réthi: Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss., Wien, Mathem.-naturw. Kl. III C 1891, S. 361 bis 404.

[2]) Kauthak u. Anderson: Journ. of physiol. Bd. 14, S. 154—162. 1893.

einen Abschnittes beginnt, bevor diejenige des vorhergehenden abgelaufen ist, wird das Zurücktreten der Speisen gehindert.

Als sechster Abschnitt in der Schluckbahn ist die Kardia anzusehen, die weniger zur Beförderung der Ingesta aus dem Oesophagus in den Magen dient, als vielmehr um die Rückkehr des Mageninhaltes in die Speiseröhre zu verhüten. Die Kontraktion der Kardia blieb nach Zeit und Umfang unverändert, auch wenn der Oesophagus abgebunden oder durchtrennt war. Aus den Erfahrungen, welche die Auskultation der Schluckgeräusche beim Menschen bot, folgert Kronecker, daß die Kardia beim Menschen unter normalen Verhältnissen geschlossen ist. Und es bedarf der kräftigen Kontraktion des dritten Oesophagusabschnittes, damit die Schluckmasse durch die Kardia durchgepreßt werde.

Betreffs des Mechanismus beim fortgesetzten Schlucken ergaben weitere experimentelle Untersuchungen Kroneckers und seiner Schüler folgendes: Wenn man einen zweiten Schluck macht, während die auf den ersten Schluck erfolgende Kontraktion in dem beobachteten Oesophagusabschnitt bereits begonnen hat, so wird diese Kontraktion nicht mehr aufgehoben, nur manchmal etwas verkürzt, und es beginnt die dem zweiten Schlucke entsprechende *Oesophaguskontraktion* ebenso spät, wie wenn das zweite Schlucken erst nach Beendigung der ersten Oesophaguskontraktion erfolgt wäre. Jedoch wird der zweite Schluck durch die Kontraktion des ersten Schluckes nicht festgehalten, sondern es vermag die Muskulatur, welche dem Hauptschluckakte vorsteht, die Schluckflüssigkeit auch durch die ersten beiden Oesophagusabschnitte hindurchzuspritzen, wobei vermutlich die *Mm. geniohyoidei* begünstigend mitwirken, indem sie den Oesophagus mechanisch dilatieren. Daß durch die kontrahierte Kardia nicht auch gespritzt wird, rührt wahrscheinlich daher, daß hier einerseits die mechanische Dilatation fehlt, sodann, daß die Wurfkraft im engen dritten Abschnitt des Oesophagus bereits bedeutend herabgesetzt ist, endlich weil die tonisierte Kardia größeren Widerstand leistet als ein kontrahierter Oesophagusanteil. Doch ist es bei geringer Wurfkraft auch möglich, daß die Schluckmasse den dritten Abschnitt gar nicht erreicht, sondern im zweiten stehenbleibt. In solchen Fällen treibt erst die Peristaltik dieses Abschnittes, welche 3–4 Sekunden nach dem Schlucke beginnt, das Aufgenommene weiter, unter Umständen ohne Aufenthalt, bis in den Magen.

Als Beweis, daß der Schluckakt ein Spritzvorgang sei, führt Meltzer[1]) an, daß Hunde, deren Halsspeiseröhre entmuskelt wurde, auch mit herabhängendem Munde, also ohne Speiseröhrenmuskulatur und entgegen der Schwerkraft, trinken können.

Cannon und Moser[2]), die den Schluckakt außer am Menschen, auch an verschiedenen Tieren, mittels Röntgendurchleuchtung studiert haben, lassen die Theorie Meltzers und seiner Mitarbeiter nur beim Menschen und Pferde gelten und auch nur für flüssige und breiartige Ingesten. Für das Schlucken von festen und halbfesten Massen schließen sie sich der alten Theorie der peristaltischen Beförderung an.

Das Ergebnis ihrer Untersuchungen war folgendes: Beim Huhn ist die Bewegung langsam und vollzieht sich infolge der Peristaltik bei Speisen jeglichen Konsistenzzustandes. Ein Einspritzen der Flüssigkeit ist augenscheinlich unmöglich, weil die, die Mundhöhle umschließenden Partien, zu hart und zu starrwandig sind. Der Schwere kommt gegenüber dem Bewegungsimpuls, den die Mundhöhle zu erteilen vermag, eine überwiegende Bedeutung zu. Jedesmal, wenn die Mundhöhle mit Flüssigkeit erfüllt ist, wird der Kopf erhoben, damit die Flüssigkeit durch ihr eigenes Gewicht in den Oesophagus gleite, in welchem sie durch Peristaltik weitergetrieben wird.

[1]) Meltzer: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 21, S. 70—71. 1907.
[2]) Cannon u. Moser: Americ. journ. of physiol. Bd. 1, S. 435—444. 1898.

Bei der Katze ist nach den beiden Autoren die Schluckbewegung immer peristaltisch und erfolgt etwas rascher als beim Huhn. Um in den Magen zu gelangen, braucht der Bissen 9—12 Sekunden. Die Flüssigkeiten bewegen sich im oberen Abschnitt des Oesophagus etwas rascher als die halbfesten Bissen. Im unteren oder Zwerchfellteile ist die Schnelligkeit viel geringer als im oberen Abschnitte, gleichgültig ob es sich um Flüssigkeiten oder um feste Bestandteile handelt.

Beim Hunde gelangt der Bissen in 4—5 Sekunden in den Magen. Er wird immer im oberen Abschnitte rasch und im unteren langsam weitergetrieben. Bei Flüssigkeiten kann die rasche Fortbewegung auch im unteren Abschnitte erhalten bleiben.

Beim Menschen und beim Pferde werden die Flüssigkeiten bis tief in den Oesophagus, mit einer Geschwindigkeit von mehreren Dezimetern in der Sekunde, eingespritzt, infolge des Antriebes, den sie durch die rasche Kontraktion der Mm. mylohyoidei erhalten. Die festen und halbfesten Nahrungsmittel werden im ganzen Verlaufe des Oesophagus, lediglich durch die Peristaltik, langsam vorwärtsgetrieben.

Abweichend von den erstgenannten zwei Theorien, betreffs des Schluckmechanismus, ist die von v. Mikulicz, demzufolge das hauptfördernde Agens der Flüssigkeiten durch die Speiseröhre beim Menschen die *Schwerkraft* ist. Nach v. Mikulicz geht der Schluckakt demnach folgendermaßen vor sich: Flüssigkeiten und dünnbreiige Massen werden durch die Kontraktion der Pharynxmuskulatur nur in den Anfangsteil des Oesophagus getrieben. Hier angelangt, fließen sie durch ihre eigene Schwere bis an die Kardia und öffnen dieselbe auch infolge ihrer Schwere automatisch. Sie bedürfen somit zur Passage durch den Oesophagus und die Kardia keiner Mithilfe durch die Peristaltik. In bezug auf den Mechanismus beim Schlucken von festen Bissen gelten nach v. Mikulicz uneingeschränkt die von Kronecker und Meltzer gefundenen Regeln. Feste Massen werden ausschließlich durch die Peristaltik im Oesophagus vorwärtsbewegt, soweit sie nicht, mit der gleichzeitig verschluckten Flüssigkeit, mit heruntergeschwemmt werden. Ist der Bissen größer, als es dem Durchmesser der Speiseröhre entspricht, so wird er nur langsam vorwärtsbewegt, und es bedarf mehrerer Schlucke, um ihn in den Magen zu befördern.

Zu einem noch abweichenderen Ergebnisse kommt hinsichtlich des Schluckaktes und auch hinsichtlich seiner zeitlichen Verhältnisse Schreiber[1]). Seiner Ansicht nach haben die von Kronecker und Meltzer der Zeitmessung zugrunde gelegten Spritzmarken mit der Fortbewegung der Schluckmasse durch den Oesophagus nichts zu tun. Durch Registrierung der *Kehlkopfbewegungen* ergibt sich, daß die Schluckbeförderung nicht mit der Kontraktion des Mylohyoideus und Hypoglossus zeitlich zusammenfällt, sondern erst 1—2 Sekunden später, mit Beginn der Eröffnung des Oesophagus, erfolgt. Da zu dieser Zeit die Kontraktion des Mylohyoideus im Schwinden, die der Constrictores pharyngis im Wachsen begriffen ist, scheinen es die letzteren zu sein, welche wesentlich die Schluckmasse in den Oesophagus befördern, wahrscheinlich unterstützt durch den „*Abschlußdruck*" während des Herabsteigens des Oesophagus und Kehlkopfes. Hiermit beginnt die zweite Schluckphase: Die peristaltische Beförderung durch den Schlund. Für Flüssigkeiten und Gase könne auch der intrathorakale Druck in Betracht kommen. Die Peristaltik vollzieht sich nach Schreiber nicht mit drei (Kronecker und Meltzer), sondern nur mit zwei Geschwindigkeiten, einer schnellen, im quergestreiften Halsteil, und einer langsamen, im glatten Brustteil der Speiseröhre. Auf Grund der *Schluckautmogramme*, welche, von an Seidenfäden hängenden Bissen (mit Butter bestrichene, kleine Kapseln, Wurststückchen, in Condomsäckchen frei bewegliches Wasser) auf ihrem Wege durch die Mundrachenhöhle, Speiseröhre, bis in den Magen, auf dem berußten Papier selbst niedergeschrieben werden, kommt Schreiber zu dem Schluß, daß von

[1]) Schreiber: Über den Schluckmechanismus. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 46, S. 414—447. 1901.

einem einzelnen oder hauptsächlichen Schluckmuskel nicht die Rede sein kann und prinzipielle Differenzen in der Beförderungsweise von flüssigen und festeren Massen nicht bestehen. Alle Ingesta werden nach SCHREIBERS Theorie vielmehr auf die gleiche Weise, nämlich vermittels des durch die Gesamtheit der Schluckmuskeln im luftdicht abgeschlossenen Mundrachenraume bewirkten Schluckdruckes aus dem (buccalen) *Schluckatrium* in den Pharynx, den *Schluckventrikel*, und aus diesem dann, wesentlich unter dem Druck der Constrictoren, in den Anfangsteil der Speiseröhre gepreßt. Dabei zeigt es sich, daß die Schluckmasse noch nicht während der Bewegung des Mylohyoideus, sondern erst während der des Kehlkopfes aus dem Pharynx in den Oesophagus eintreten kann und darüber vergehen 6 Sekunden. Der Übergang der Masse aus dem buccopharyngealen in den ösophagealen Teil kann erst dann erfolgen, wenn der sonst stets geschlossene Eingang des Oesophagus durch die Aufwärts- und Vorwärtsbewegung des Kehlkopfes frei wird. Gegen Ende der Kehlkopfbewegung hat inzwischen die Peristaltik eingesetzt, die den Bissen, zunächst im quergestreiften Teil, noch rasch mit einer Geschwindigkeit von 25 cm pro Sekunde, in die Pars thoracica schiebt. Etwas langsamer erfolgt von hier die Beförderung bis zur Epikardia. Diese preßt die Ingesta nun in den Magen hinein. Unter *Epikardia* versteht SCHREIBER den untersten, ca. 4—5 cm betragenden Oesophagusabschnitt, dessen funktionelle Selbständigkeit durch experimentelle Tatsachen dargetan wird, mit welchen klinische bzw. pathologisch-anatomische Beobachtungen übereinstimmen. Die Epikardia greift demnach in den Schluckmechanismus, am Ende der Schluckbahn, in ungefähr demselben Sinne ein, wie die Constrictores pharyngis im Anfang derselben. Der Versuch von MELTZER, in dem Hunde auch nach Entfernung der Muscularis vom Halsteil des Oesophagus und nach Durchtrennung der Schlundmuskulatur noch wie normale Hunde Milch trinken konnten, beweist nicht, daß jene Muskeln normalerweise keine Bedeutung für den Schluckakt besitzen, ist vielmehr durch kompensatorische Mechanismen zu erklären. Nach SCHREIBERS Ansicht ergibt sich so aus MELTZERS eigenen früheren Versuchen, daß Tiere, nach Lähmung der Mylohyoidei, nicht mehr von selbst zu schlucken vermögen, wohl aber nach künstlicher Beförderung des Bissens in den Rachen, daß also, im Gegensatz zu KRONECKER und MELTZER und im Einklang mit SCHREIBERS Theorie, der Schluckakt in einzelne Phasen zerfällt, deren einleitende in der Beförderung der Nahrung durch die Mylohyoidei aus der Mundhöhle in den hinteren Rachenraum besteht. Weiterhin konnte SCHREIBER an Patienten mit *antethorakaler Speiseröhre* feststellen, daß der *buccopharyngeale Schluckdruck* nicht ausreicht, die geschluckte Flüssigkeit in einer Tour hinabzuspritzen. Die Fortbewegung von Flüssigkeiten ist vielmehr durch die operative Anheftung des ösophagealen Halsteiles und durch das Fehlen der Muskulatur des Brustteiles erheblich verlangsamt und formal verändert.

Nach röntgenologischen Beobachtungen SCHREIBERS, über den zeitlichen Ablauf des Schluckaktes, gelangt ein Flüssigkeitsschluck aus dem Mundrachenraum in den Anfang der Speiseröhre nicht vor 0,3 Sekunden nach Schluckbeginn, erreicht das Ende des Halsteiles zwischen 0,4—1,0 Sekunden nach Beginn des Schluckaktes, das untere Ende des oberen Drittels der Pars thoracica zwischen 0,6—1,5 Sekunden und die Epikardia nach 1—2 Sekunden. Vor der Kardia verweilt die Flüssigkeit einige Zehntel oder ganze Sekunden, um dann mit der Eröffnung der Kardia in den Magen einzutreten. In den Oesophagus wird die Flüssigkeit absatzweise hineingepreßt und schreitet hier als zylindrische Säule fort, die vor der Kardia nicht zusammenfällt, auch wenn die Eröffnung derselben sekundenlang auf sich warten läßt.

Beim Trinken ist, im Gegensatz zum Einzelschluck, die Peristaltik bis zu einem gewissen Grade unbeteiligt, weil jeder Schluck die Peristaltik des vorigen Schluckes bekommt und der Oesophagus dadurch schlaff bleibt. Doch schließt sich die Epikardia auch während des Trinkens von Zeit zu Zeit, so daß ein Teil des Trunkes immer wieder vor ihr zum Stehen

kommt. Weiche Bissen gelangen nach Schreibers Beobachtungen in etwa 4 Sekunden bis zur Kardia.

Im ganzen wird der zeitliche Verlauf des Schluckaktes durch Form, Größe, Temperatur, Gleitfähigkeit des Geschluckten, durch Hunger und Durst beeinflußt.

Kraus[1]) nimmt auf Grund von röntgenkinematographischen Aufnahmen des Schluckaktes eine zwischen den divergierenden Theorien Kroneckers und Schreibers vermittelnde Stellung ein, indem nach seiner Auffassung die erste, nämlich die *buccopharyngeale Schluckperiode*, nicht bloß bis zum Oesophagusmunde geht, sondern die Schluckmasse im wesentlichen doch durch den Mechanismus der Mm. mylohyoidei evtl. durch die ganze Schluckbahn hinabgeworfen wird, bevor wirkliche Kontraktionen der Pharynx- und Oesophagusmuskulatur sich geltend machen. Die Schluckmasse wird aber nicht im Pharynxraum zusammengepreßt, bis unter dem Druck der den Pharynx begrenzenden Muskeln der Oesophagusmund sich öffnet, so daß der Bissen erst jetzt in die Speiseröhre eintreten könnte. Die Erweiterung des *Oesophagusmundes* ist vielmehr nicht einfach passiv, sondern es handelt sich um das Nachlassen eines muskulären Sphinctermechanismus.

Die verschiedenen Theorien über den Mechanismus des Schluckens berücksichtigen nur den Schluckakt in aufrechter Körperstellung. Nur Falk stellt auf Grund der Versuche von Meltzer die Behauptung auf, daß der Mensch auch wider die Schwerkraft genau so schlucken kann wie in aufrechter Stellung. Schreiber[2]) konnte die Unrichtigkeit dieser Annahme dadurch beweisen, daß er Aufnahmen des Menschen in Kopfstellung machte. Bei Verabreichung von Einzelschlucken Kontrastflüssigkeit gelangte nach 20—30 Sekunden noch nichts in den Magen. Die Kontrastflüssigkeit drang nur bis in den Halsteil der Speiseröhre ein und war in den meisten Fällen in der Höhe der ersten Rippe, manchmal in der Höhe der zweiten Rippe nachweisbar. Bei Verabreichung von mehreren Schlucken Kontrastflüssigkeit rasch hintereinander, also beim Aufwärtstrinken, schob sich der Inhalt besonders bei Verabreichung von größeren Massen bis in den unteren Anteil des thorakalen Speiseröhrenabschnittes vor, wobei ein der idiopathischen Speiseröhrendilatation ähnliches Bild entstand.

Auf Grund von röntgenologischen Beobachtungen konnte ich feststellen, daß beim Schluckakt drei Phasen zu unterscheiden sind, und zwar die Beförderung der Ingesta aus dem Mund in die Speiseröhre, die Passage durch den Oesophagus und der Durchtritt der Speisen aus dem Oesophagus, durch die Kardia, in den Magen. Die erste Phase oder den buccopharyngealen Schluckakt erklärten Zwaademaker und Eykmann[3]) in ihren Details durch Registrierung mittels verschiedener Apparate und mittels Röntgenphotographien.

Sie konnten beim *buccopharyngealen Schluckakt* drei Stadien unterscheiden: Im ersten Stadium gleitet der Bissen zwischen Zunge und Pharynxwand nach unten, wobei sich die Zunge immer hinter dem Bissen stark an die Pharynxwand anpreßt. Weiter geht der Bissen zwischen der Hinterfläche der Epiglottis und der Pharynxwand nach unten; dabei steigt der Kehlkopf in die Höhe, indem sowohl das Zungenbein durch Muskelzug gehoben, als auch der Kehlkopf dem Zungenbein genähert wird. Gleichzeitig erfolgt der Larynxschluß. Im zweiten Stadium werden Zungenbein, Kehlkopf samt Kehldeckel und Luftröhre nach vorn gezogen, die Speiseröhre geöffnet; der Gipfel der Epiglottis gleitet hinter den Bissen an der hinteren Rachenwand entlang und der Bissen gelangt so in

[1]) Kraus: Dtsch. med. Wochenschr. 1912, S. 393.

[2]) Schreiber: Arch. f. Verdauungskrankh. Nr. 21.

[3]) Zwaademaker u. Eykmann: Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. 1901, 2. Hälfte, 19. Sept.-Abdr.; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 99, S. 513. 1903.

den Anfangsteil des Oesophagus. Im dritten Stadium kehren Zunge, Zungenbein und Kehlkopf in ihre Ausgangslage zurück und der Kehlkopf öffnet sich wieder.

Diese erste Phase des Schluckaktes erfolgt nach meinen Untersuchungen unabhängig von der Körperstellung und zeigt sowohl in aufrechter Körperhaltung, wie in Horizontallage und im Kopfstand, wie auch in den verschiedenen zwischenliegenden Körperstellungen dasselbe Verhalten. Auch die Geschwindigkeit, mit der diese Phase abläuft, erweist sich von der Körperlage unabhängig. Auch die Konsistenz des Bissens verursacht keine Differenzen. (Nur der *Ablauf* dieser Phase zeigt keine Variationen, zum Unterschied von der Auslösung des buccopharyngealen Schluckaktes, welche wohl sehr variabel ist.)

Im Gegensatz dazu steht die zweite Phase, die der Passage der Ingesta durch die *Speiseröhre*, bei welcher ich Differenzen feststellen konnte, welche bedingt sind 1. durch die Lage des Individuums im Raume, 2. durch die Konsistenz der Speisen (ob pastös, breiig oder flüssig) und 3. durch die Art der Aufnahme der Ingesta, je nachdem ob diese in einmaligem Schlingakt (buccopharyngealer Schluckakt) oder durch rasch hintereinanderfolgende Aufnahme von Bissen, also durch fortgesetztes Essen oder Trinken erfolgt.

Am raschesten passiert Flüssigkeit in aufrechter Vertikalstellung die Speiseröhre, Paste in derselben Stellung am langsamsten. In Kopfstellung gelangt Flüssigkeit durch Einzelnschluck gar nicht, beim fortgesetzten Trinken nur in vereinzelten Fällen bis an die Kardia. Paste hingegen gelangt schon im Einzelnschluck weiter kardiawärts in der umgekehrten Speiseröhre als im Einzelnschluck verabreichte Flüssigkeit und beim fortgesetzten Schlucken von Paste kommt das distale Ende der *Ingestensäule* rascher und häufiger bis an die Kardia, als dies beim fortgesetzten Trinken von Flüssigkeit in Kopfstellung der Fall ist. Also liegen in aufrechter Vertikalstellung für Flüssigkeiten bessere Passageverhältnisse vor als für pastöse Ingesta. Umgekehrt in der Kopfstellung, in der Paste eine bessere Fortbewegung zeigt als Flüssigkeit. Die Differenz in der Geschwindigkeit des Transportes von Flüssigkeiten und pastösen Ingesta nimmt um so mehr ab, je mehr sich der Neigungswinkel von der aufrechten Körperstellung entfernt (vergrößert). In Beckenhochlage, wenige Grade über der Horizontalen, verschwindet die Differenz vollständig. Wenn der Neigungswinkel in Beckenhochlage über 40—50° (unter der Horizontalen) gesteigert wird, so zeigen pastöse Einzelnbissen bereits eine Beschleunigung in der Fortbewegung gegenüber, in einem Schluck verabfolgten, Flüssigkeiten. Bei einem Neigungswinkel von 50—60° gelangen Einzelnschlucke Flüssigkeit bereits nicht mehr bis an die Kardia, sondern nur bis in den mittleren Anteil des thorakalen Speiseröhrenabschnittes. Bei Paste kann der Neigungswinkel durchweg noch um einige Grade erhöht werden, bevor der Einzelnbissen in der Speiseröhre steckenbleibt. Wenn nun, bei stark steilgestellter Beckenhochlage, der Einzelnschluck nicht mehr an die Kardia, aber doch noch bis zur Mitte des thorakalen Speiseröhrenabschnittes gelangt, so kann durch leeres Nachschlucken, besonders wenn dies rasch hintereinander einige Male vorgenommen wird, der Bissen oder Trunk bis an die Kardia gebracht werden.

Der Ablauf der *peristaltischen Wellen* zeigt ebenfalls Variationen, je nach der Lage des Menschen während des Schluckens und der Konsistenz der Ingesta. In aufrechter Körperstellung ist bei Verabreichung von Paste durch Beobachtung einer Wellenbewegung der Kontrastmasse unter dem Röntgenschirm der Ablauf der Peristaltik nachweisbar. Bei Verabreichung von Flüssigkeiten ist die Peristaltik auch dann in dieser Stellung nicht nachweisbar, wenn beim fortgesetzten Trinken eine geschlossene Kontrastsäule sichtbar ist. Die Peristaltik ist um so stärker, je mehr die Stellung des Schluckenden von der Vertikalen abweicht

und sich der Horizontallage bzw. Kopfstellung nähert und ist stärker beim Schlucken von Paste als beim Schlucken von Flüssigkeit. Die Wellenbewegungen der Kontrastsilhouette, als Ausgußbild der peristaltisch bewegten Oesophaguswand, nehmen unabhängig von der Körperstellung um so mehr an Tiefe zu, je näher zur Kardia sie beobachtet werden können.

Auf Grund meiner Beobachtungen komme ich zu der Annahme, daß am ösophagealen Schluckakte vier Faktoren beteiligt sind: 1. *der buccopharyngeale Schluckmechanismus*, 2. *die Peristaltik der Speiseröhre*, 3. *der Tonus des Oesophagus* und 4. die *Schwerkraft*, wobei unter Peristaltik des Oesophagus die in mehr oder minder rascher und intensiver Weise erfolgenden Kontraktionen der Oesophagussegmente in fortlaufender, vom oralen gegen das kardiale Ende zu gerichteter Reihenfolge, verstanden werden soll. Unter Tonus der Speiseröhre hingegen ist analog den Verhältnissen beim Magen der Spannungszustand zu verstehen, indem sich die Oesophaguswandmuskulatur befindet und durch welchen die Speiseröhrenwand befähigt ist, ihren Inhalt zu umfassen.

Flüssige, breiige und halbfeste Bissen werden durch den *buccopharyngealen Schluckmechanismus* nicht nur bis zum Mund der Speiseröhre befördert, sondern in allen Lagen bis an das untere Ende des Halsteiles der Speiseröhre gebracht. Bei Flüssigkeiten wird in der aufrechten Vertikalstellung der Schluck mittels der durch den buccopharyngealen Schluckmechanismus erteilten Anfangsgeschwindigkeit und durch die Schwerkraft, ohne nachweisbarer peristaltischer Tätigkeit, bis an die Kardia befördert. Bei Ausschaltung der Schwerkraft als positiver Faktor werden Flüssigkeiten und Ingesta fester Konsistenz in jeder physiologischen Lage durch die Peristaltik an die Kardia befördert. Die normale tonische Kontraktion der Speiseröhrenwand umschließt den Bissen, wodurch es der Peristaltik ermöglicht wird, ihre Wirksamkeit zu entfalten.

Daß an dem mit großer Geschwindigkeit erfolgenden Transport der Ingesta durch den Halsteil der Speiseröhre nur der buccopharyngeale Schluckmechanismus beteiligt ist, ist aus zwei Momenten ersichtlich: 1. sind in allen Körperlagen und bei jedweder Konsistenz keine Bewegungen des Kontrastschattenrisses im Sinne von peristaltischen Wellen zu beobachten, und 2. sprechen auch die ganz geringen Geschwindigkeitsdifferenzen, mit denen der Bissen in diesem Abschnitte der Speiseröhre in den verschiedenen Lagen weitergelangt, dafür, daß die Peristaltik in diesem Abschnitt an der Weiterbeförderung noch keinen Anteil hat; sonst müßten bereits im Halsabschnitt der Speiseröhre die weiter kardiawärts wahrnehmbaren großen Differenzen in der Geschwindigkeit der Durchlaufszeiten der Kontrastmassen durch die Speiseröhre, beim Vergleich in den verschiedenen Lagen, nachweisbar sein.

An der Stelle, an der sich die, durch den buccopharyngealen Spritzvorgang erteilte, Bewegung des Bissens erschöpft hat, tritt die *Peristaltik des Oesophagus* in Aktion.

Die Tiefe der peristaltischen Wellen nimmt kardiawärts zu. Besonders anläßlich der Beobachtung der Kontrastpassage durch die Speiseröhre, in Kopfstellung, bei fortgesetztem Schlucken läßt sich dies deutlich nachweisen. Dafür spricht außerdem auch der Umstand, daß Bissen, welche nur bis in den mittleren Anteil des thorakalen Speiseröhrenabschnittes befördert werden, in Kopfstellung auch bei wiederholtem Nachschlucken nicht wesentlich weiterbefördert werden können, wohl aber, wenn die Kontrastsäule bis in den unteren Abschnitt der Speiseröhre angestiegen ist.

Die Peristaltik der Speiseröhre ist nicht ununterbrochen so lange tätig, als sich Ingesta in der Speiseröhre befinden, sondern die Beobachtungen ergeben, daß sich die Peristaltik nach einiger Zeit erschöpft. Der Bissen z. B., welcher in vertikaler Kopfstellung verschluckt wurde, zeigt eine Zeitlang eine Bewegung, diese wird aber allmählich geringer und hört endlich auf. Erst ein neuerlicher

buccopharyngealer Schluckakt, einerlei ob leer oder mit Ingesta, löst eine neuerliche Peristaltik aus, welche sich nach einiger Zeit wieder erschöpft.

Nach J. C. Kindermann[1]) laufen die peristaltischen Wellen bis zur Thoraxapertur rasch ab, von da ab entsteht eine träge, je nach dem Füllungsgrad des Magens 4—10 Sekunden brauchende Welle. Nach Schreiber ist die peristaltische Fortbewegungskraft sehr gering. Mit Hilfe von, an Seidenfäden hängenden, aber mit Gewichten belasteten Bissen konnte er feststellen, daß die Fortbewegung des Bissens durch ein Gegengewicht von 1—2 g gehemmt und mit einem solchen von 5—10 g fast unmöglich gemacht werden kann.

Als dritter von den meisten Autoren wenig beobachteter Faktor des œsophagealen Schluckaktes ist der *Speiseröhrentonus* zu nennen. Dafür, daß der Spannungszustand der Speiseröhre in seinen einzelnen Abschnitten verschieden ist, spricht schon der Umstand, daß einzelne Teile des Speiserohres im leeren Zustand geschlossen sind, d. h. die Contractilität der Speiseröhrenwandung ist hier eine so große, daß sich die Muskulatur bis zur Berührung der Wandungen zusammenzieht, in anderen Teilen ist die Speiseröhre auch im leeren Zustand nicht ganz geschlossen. Nach Angaben von Anatomen ist der unter der Ringknorpelplatte gelegene ca. 5 cm lange Halsteil des Oesophagus geschlossen, während der folgende ca. 18 cm lange Brustteil wechselnde Verhältnisse darbietet. Nach den Untersuchungen von Rosenheim, Hacker und v. Mikulicz[2]) steht dieser Abschnitt meist offen, während die früher allgemein angenommene und namentlich von anatomischer Seite vertretene Ansicht die war, daß die Wandungen des ganzen Oesophagus normalerweise aneinander liegen. Schlippe[3]) stellte Versuche an, um auf Grund der Druckdifferenzen zur Kenntnis der Begrenzung und des Verhaltens des Oesophaguslumens zu gelangen. Er kam zu dem Ergebnis, daß der Halsteil der Speiseröhre geschlossen sei, der thorakale Abschnitt hingegen offen stehe. Diese Ergebnisse erlauben, einen Schluß auf die Differenz des Tonus in den einzelnen Speiseröhrenabschnitten zu ziehen, und zwar den, daß der Tonus des Halsteiles der Speiseröhre ein höherer sei, als der des thorakalen Oesophagusabschnittes. Zu demselben Resultate gelangte auch ich auf Grund meiner Untersuchungen. Die Peristaltik kann als beförderndes Agens nur dann wirksam sein, wenn der Spannungszustand der Oesophaguswand ausreicht, um seinen Inhalt so zu umfassen, daß der Bissen oder Schluck in der Höhe festgehalten wird, in welche er durch die Peristaltik gebracht wurde. Dies gilt natürlich nur dann, wenn die Schwerkraft als förderndes Mittel ausgeschaltet ist. Weiterhin ist zu bemerken, daß bei einer Wirkungsrichtung der Schwerkraft, welche der Bewegungsrichtung entgegengesetzt ist, also in Beckenhochlage oder in extremer Weise in Kopfstellung, Flüssigkeit nur dann in einer bestimmten Lage festgehalten werden kann, wenn sich die Speiseröhrenwand oral von der Flüssigkeit bis zur Berührung ihrer Wandungen zusammenziehen kann; hingegen wird ein halbfester, oder fester Bissen unter denselben Umständen auch schon zurückgehalten, wenn das Lumen der Speiseröhre nicht vollkommen geschlossen ist. Dieses Verhalten entspricht dem physikalischen Gesetz von der Kohärenz der Moleküle von Stoffen verschiedener Konsistenz. Dieses Gesetz besagt, daß man zur relativen Verschiebung der physikalisch kleinsten Teile der Moleküle eines Körpers gegeneinander eine um so größere Kraft braucht, je höher seine Konsistenz ist. Wenn wir nun als trennende oder verschiebende Kraft die in Kopfstellung des Individuums gegen den Speiseröhreneingang zu gerichtete Schwerkraft des Bissens einsetzen, so

[1]) Kindermann, J. C.: Onderzoek, physiol. laborat. Utrecht Bd. 4, S. 241—244. 1903.
[2]) Zitiert nach Thieding: Zeitschr. f. klin. Chir. 1921, S. 121—237.
[3]) Schlippe: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 76, S. 451.

wird beim Schlucken eines festeren Bissens die Schwerkraft desselben durch einen geringeren Tonus paralysiert werden können als beim Schlucken wesentlich weniger festgefügter Flüssigkeit. Voraussetzung ist natürlich gleiches Gewicht des Bissens und gleiche peristaltische Kraft. Bei Berücksichtigung dieser Momente ist aus der Verschiedenheit des Verhaltens von festen und flüssigen Bissen, beim Schlucken in Kopfstellung, auf die Stärke des Tonus in den verschiedenen Speiseröhrenabschnitten zu schließen. Meine Versuche ergeben, daß der Tonus in der Speiseröhre kein gleichmäßiger, sondern im Halsteil und im subdiaphragmalen (subphrenischen) Abschnitt der Speiseröhre höher als im thorakalen Abschnitte ist, daß also der Spannungszustand von den beiden Enden gegen die Mitte zu abnimmt.

Nach Schreiber entspricht die Kontraktionskraft der Speiseröhre im thorakalen Abschnitt ca. 100 g, im Hals- und subphrenischen Abschnitt ca. 350 g.

Daß endlich der *Schwerkraft* bei der Beförderung der Ingesta durch die Speiseröhre eine nicht unwesentliche Rolle zukommt, konnte ich auf Grund meiner Versuche feststellen. Abgesehen von der Differenz der Beförderungsgeschwindigkeit der Ingesta im Stehen, also in der Richtung der Schwerkraft und in der die Schwerkraftkomponente ausschaltenden Horizontallage, spricht auch die Differenz der Passagegeschwindigkeit von flüssigen und pastösen Kontrastmassen in der Vertikalstellung dafür, daß der Schwerkraft ein großer Einfluß zukommt. Darauf hingegen, daß die Schwerkraft nicht als ausschließlicher Faktor in Betracht kommt, deutet, daß die Beförderung der Ingesta durch die Speiseröhre nicht nur bei Ausschaltung der Schwerkraft, also in horizontaler Lage der Speiseröhre, sondern auch gegen die Wirkungsrichtung der Schwerkraft, also in Beckenhochlage und unter Umständen in senkrechter Kopfstellung, erfolgen kann.

Die Rolle, welche der Schwerkraft als förderndes Agens zukommt, ist um so geringer, je größer die Konsistenz der Ingesta ist, da die tonische Kontraktion der Speiseröhrenwandung um den Bissen desto stärker wird, je höher dessen Konsistenz ist. Dementsprechend ist in aufrechter Körperstellung der Transport flüssiger Ingesta ein rascherer als der Transport pastöser Ingesta, woraus folgt, daß sich die Differenz der Beförderungsgeschwindigkeit um so mehr ausgleichen muß, je mehr die Schwerkraft als förderndes Agens ausgeschaltet wird. In dem Moment nun, in dem die Schwerkraft in entgegengesetzter Richtung einwirkt (Beckenhochlage), muß die Beförderung der Ingesta durch die anderen zwei wirksamen Faktoren, die Peristaltik und den Tonus, um so weniger behindert werden, je fester die Konsistenz des verschluckten Bissens ist.

Außer den genannten Faktoren, welche den Transport der Ingesta durch die Speiseröhre bewerkstelligen, und Faktoren, wie Temperatur, Schmerzhaftigkeit des Bissens usw., auf die Schreiber hingewiesen hat und denen eine beeinflussende Wirkung zukommt, spielt auch der *intrathorakale Druck* eine wenn auch nicht ausschlaggebende Rolle beim Schlucken. Durch eine Erhöhung des intrathorakalen Druckes wird eine fördernde Wirkung ausgelöst. So kann z. B. in steiler Beckenhochlage ein mit einmaligem Schlingen in die Speiseröhre gelangter Bissen durch Erhöhung des intrathorakalen Druckes an die Kardia gelangen, bei einem so hohen Grade von Beckenhochlagerung, bei welchem sonst der Bissen nur bis in das distale Drittel des thorakalen Speiseröhrenabschnittes gelangt.

Die dritte Phase des Schluckaktes ist der Durchtritt der Ingesta aus der Speiseröhre durch die *Kardia* in den Magen. Die Kardia hat die Aufgabe, den Übertritt von Speisen aus dem Oesophagus in den Magen zu erleichtern, die Passage in umgekehrter Richtung aber nur unter gewissen Bedingungen zu gestatten.

An der Kardia findet sich nicht nur eine physiologisch enge Stelle, sondern ein tonischer Verschluß [Kraus[1]), Sinnhuber[2]) u. a.]. Bei leerem Magen ist die Kardia, wie v. Openchowsky[3]) an Hunden und Kaninchen feststellen konnte, locker geschlossen. Im œsophagoskopischen Bilde stellt sie sich nach Gottstein, Sinnhuber, v. Mikulicz und Barsch als schräg verlaufender Schlitz dar. Bei gefülltem Magen scheint sie in der Regel einen festen Verschluß zwischen Magen und Oesophagus herzustellen. Dieser tonische Verschluß muß überwunden werden. Gewöhnlich vollbringt dies die Oesophagusmuskulatur durch die von oben nach unten fortschreitenden Kontraktionen bei gleichzeitigem krampfhaften Verschluß des Einganges der Speiseröhre (Schließung des Oesophagusmundes [Killian[4])]). Die eigene Schwere der Speisen spielt hier ebenfalls eine, wenn auch beim normalen Funktionieren untergeordnete, Rolle. So erscheinen die Speisen je nach dem Verhalten des Kardiaverschlusses rasch oder nach einigen Sekunden im Magen. Auch beim völlig Gesunden, ja bei ein und demselben Menschen findet sich ein verschieden langes Verweilen der Speisen vor der Kardia, so daß man eine gewisse Toleranzbreite als normal bezeichnen muß. Nach Magendi und J. Müller[5]) werden mit zunehmender Magenfüllung die der Öffnung der Kardia zugemessenen Zeiträume immer kürzer.

Auf Grund von röntgenologischen Beobachtungen des Ingestendurchtrittes durch die Kardia in Beckenhochlage, also mit Ausschaltung der Schwerkraft, konnte ich[6]) auch feststellen, daß die Zeitdauer zwischen den einzelnen Öffnungsakten der Kardia abhängt, einerseits vom Füllungszustande des Magens, andererseits von der Beschaffenheit, Konsistenz, Temperatur des Bissens. Was die Zeitdifferenz bei den einzelnen Füllungsgraden des Magens anbelangt, so fand ich, daß bei zunehmender Füllung des Magens der Bissen längere Zeit am unteren Ende des Oesophagus verweilt, als bei leerem oder nur mäßig gefülltem Magen, und zwar nahm die Dauer der Zeiträume zwischen den einzelnen Ingestendurchtritten durch die Kardia in stärkerem Maße zu als die quantitative Zunahme der Magenfüllung. Außerdem aber wurde auch gleichzeitig das Quantum, welches auf einmal vom Oesophagus in den Magen gelangte, d. h. mit einmaliger Öffnung der Kardia, bei zunehmender Füllung des Magens geringer.

v. Gubaroff[7]) machte an menschlichen Leichen die Beobachtung, daß flüssiger Mageninhalt aus dem bei der Sektion geöffneten Oesophagus nicht abfließt, und erklärt dies in Übereinstimmung mit Braune, abgesehen von dem schwachen Verschluß durch die sphincterartige Anordnung des *Foramen oesophageum des Zwerchfells*, aus einer ventilartigen Wirkung der Kardia infolge der schiefen Einmündung des Oesophagus in den Magen. Auch Sinnhuber[8]) kommt auf Grund œsophagoskopischer Untersuchungen zu demselben Beobachtungsergebnisse, daß nebst dem Tonus des Schließmuskels der Zwerchfellmuskulatur die schiefe Einmündung beim Verschluß der Speiseröhre eine Rolle spiele.

Über den Verschluß der Kardia sind die Ansichten sehr geteilt. Während die einen [v. Mikulicz[9]) u. a.] einen selbständigen Schließmuskel annehmen, leugneten andere [Retzius[10]) und Cruveilhier[10])] jede Existenz eines solchen. Nach Fleiner[10]) läßt sich zwar kein

[1]) Kraus: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 10, S. 379. 1912.
[2]) Sinnhuber: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 50, S. 112—119. 1903.
[3]) v. Openchowsky: Dtsch. med. Wochenschr. 1889, S. 717.
[4]) Killian: Münch. med. Wohenschr. 1905, Nr. 29.
[5]) Magendi u. J. Müller, Lund: Vivisektionen der neueren Zeit. Kopenhagen 1825; Handb. d. Physiol. d. Menschen 1837—1840.
[6]) Palugyay: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 187, S. 233. 1921.
[7]) v. Gubaroff: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1886, S. 395.
[8]) Sinnhuber: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 50, S. 102—119. 1903.
[9]) v. Mikulicz: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 12, S. 569. 1903.
[10]) Zitiert nach Thieding: Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. 121, S. 249. 1921.

isolierter und selbständiger *Sphincter cardiae* nachweisen, doch ist das Bestehen einer Verschlußvorrichtung des Magenmundes ohne Zweifel vorhanden, sie ist aber nur ein Teil eines komplizierten Muskelsystems, der das Magengewölbe gegen den Mageneingang hin absperren kann.

Auch Strickland-Goodall[1]) spricht sich auf Grund anatomischer Untersuchungen gegen die Existenz eines eigentlichen Sphincter aus. Nach ihm kann auch das Zwerchfell, da es am Hiatus oesophageus meist sehnig und nicht muskulös ist, den Verschluß nicht bewirken. Vielmehr wird dieser durch die Anordnung der in den Wänden der Kardia verteilten Muskeln bewirkt, welche zur gleichen Zeit die Formveränderungen der Kardia bewerkstelligen. Der Verschluß modifiziert sich der Füllung entsprechend und ist nicht absolut, sondern läßt in der Richtung vom Oesophagus Inhalt durch. Die Einlagerung zwischen Leber und Aorta begünstigt den Verschluß und die Formveränderungen.

Nach Strecker[2]) und Faaijer[3]), welche einen wahren Sphincter ebenfalls verneinen, bewirken die elliptisch und zirkulär verlaufenden Muskelfasern, welche die Fortsetzung von Magenmuskelfasern sind, den Verschluß.

In jüngster Zeit fanden Ramond, Borrieu und Jacquelin[4]) durch Röntgenuntersuchungen und Untersuchungen an der Leiche, daß der Oesophagus nicht, wie bisher angenommen wurde, spitzwinklig in den Magen einmündet. Man findet nämlich, daß der Oesophagus $2^1/_2$ cm vor seiner Einmündung im rechten Winkel abbiegt und dann horizontal in den Magen einmündet. Die sog. *physiologische Kardia* befindet sich also $2^1/_2$ cm weiter oral als die anatomische. Der Bissen wird an der physiologischen Kardia aufgehalten.

Die *Druckverhältnisse im Mund* spielen nach Carlet[5]) beim Schlucken eine fördernde Rolle. Im Beginne des Schlingens, ja ehe der Bissen die Mundhöhle passiert hat, findet im Pharynx und in der Mundhöhle eine Druckverminderung statt; sie ist durch die Erhebung des Gaumensegels bedingt und wirkt auf den Bissen aspirierend. Der anfangs erreichte Druckstand bleibt bis zur Beendigung des Schlingaktes in der Mundhöhle auf konstanter Höhe. Sobald die vorderen Gaumenbögen passiert sind, bildet die Zunge hier einen hermetischen Schluß; auch ist nach Carlet die Stimmritze zum Beginne des Schlingaktes geschlossen.

Auch in der Speiseröhre tritt beim Schluckakt nach v. Mikulicz eine Druckänderung ein. Im Ruhezustand ist der in der *Speiseröhre* herrschende *Druck* um ein geringes niedriger als der atmosphärische Druck. Beim Schlucken steigt der positive Druck im Oesophagus kaum höher wie beim forcierten Atmen und lange nicht so hoch wie beim Husten. Die gefundenen Werte schwanken zwischen 0,8—22 cm Wasserdruck. Nach Schreibers[6]) Messungen wird der Schluckakt mit einer Druckverminderung im Oesophagus eingeleitet, die beim Leerschlucken —9,4, beim Vollschlucken —9,1 cm Wasser beträgt. Erst nach Eröffnung der Speiseröhre steigt in ihr der Druck auf den definitiven Wert, beim Leerschlucken von 8,4 —, beim Vollschlucken von 19,2 mm Wasser.

Der Vorgang, durch welchen der Bissen zum Schlund gelangt und den Magendi als den ersten Abschnitt des Schluckaktes bezeichnet, ist ein willkürlicher Vorgang, hat mit dem eigentlichen Schluckakte nichts zu tun und kann logisch mit Horna und Arlving als der letzte Moment des Kauaktes betrachtet werden. Somit ist der ganze Schluckakt als unwillkürlicher, wohlgeordneter Reflexvorgang zu bezeichnen. Hervorgerufen wird der *Schluckreflex* nach Kahn[7]) durch Berührung bestimmter Schleimhautstellen der Mund- und Rachenhöhle. Der Ausgangspunkt des Reflexes liegt demnach in dem Kontakte der Speisen

[1]) Strickland-Goodall: Journ. of physiol. Bd. 33, S. 1—2. 1905.
[2]) Strecker: Arch. f. Anat. u. Physiol. 1905, S. 273.
[3]) Faaijer: Kardiospasmus und sonstige Oesophaguserkrankungen. Leiden 1918.
[4]) Ramond, Borrieu u. Jacquelin: Bull. et mém. de la soc. anat. de Paris Bd. 18/4, S. 204. 1921.
[5]) Carlet, G.: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 79, S. 1013 bis 1014. 1874.
[6]) Schreiber: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 67, S. 72—88. 1911.
[7]) Kahn: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1903, Suppl.-Bd., S. 386.

mit den Endigungen der in dieser Region verzweigten sensiblen Nerven. Gleichwohl gelang es Wassilieff[1]) beim Menschen nicht, einen Punkt an der Zunge, am Gaumen, oder an der hinteren, oder der seitlichen Pharynxwand ausfindig zu machen, dessen Reizung einen Schluckakt auslöse; man müßte danach annehmen, daß zur Erzeugung des Schluckaktes beim Menschen vorbereitende Bewegungen in der Schlundenge erforderlich seien, welche bei der experimentellen Reizung nicht hervorgerufen werden. Beim Kaninchen hingegen fand derselbe Autor, daß unfehlbar eine Schluckbewegung ausgelöst wird, sobald man den zentralen Teil der Vorderfläche des weichen Gaumens berührt. Er fand weiter, daß diese Reaktion auf der ganzen Strecke vom Beginn des harten Gaumens bis zur Hälfte der Tonsillen erfolge. Auch die leiseste Berührung dieser Region erzeugt eine vollkommene Schluckbewegung. Wassilieff konnte deren 50 hintereinander hervorrufen, ohne irgendwelche Ermüdung der nervösen Mechanismen des Reflexes wahrzunehmen.

R. H. Kahn[2]) studierte die empfindlichen Schleimhautstellen bei verschiedenen Tieren. Nach seinen Angaben liegt die empfindliche Schleimhautstelle nebst den zugehörigen sensiblen Nerven beim Kaninchen in den vorderen Partien des weichen Gaumens (Trigeminus II). Als Nebenstellen bezeichnet er die Dorsal- und Seitenwand des oberen Pharynx (Glossopharyngeus), die Dorsalfläche der Epiglottis und deren Basis (N. laryngeus sup.), die Schleimhaut der oberen Speiseröhre (N. recurrens). Beim Hund und der Katze sind Hauptschluckstellen: die hintere Rachenwand gegenüber der Mundhöhlenöffnung (Glossopharyngeus), Nebenschluckstellen: die dorsale Fläche des Gaumensegels (Trigeminus II und Glossopharyngeus) und Dorsum und Basis der Epiglottis (N. laryngeus sup.); beim Affen ist die Tonsillengegend (Trigeminus II) Hauptschluckstelle, Nebenschluckstellen sind Kehlkopfeingang, Rücken und Basis der Epiglottis (Laryngeus sup.) und Rachenwand (Glossopharyngeus).

Sowohl beim Kaninchen wie beim Menschen braucht man nur die sensible Region mit einer starken (10—20proz.) Cocainlösung zu anästhesieren, um den Schluckreflex für einige Zeit (etwa eine Viertelstunde) unmöglich zu machen. Dies ist der beste Beweis dafür, daß das Schlucken durchaus nicht vom Willen abhängig ist, wie es die Atembewegungen unter gewissen Umständen sind.

Die am Schluckakt beteiligten Muskeln der Mund- und Rachenhöhle werden teils von *Vagusästen*, teils vom *Glossopharyngeus* und vom *III. Ast des Trigeminus* innerviert.

Die *motorische Innervation der Speiseröhre* ist von Kronecker, Schreiber, v. Espezel und Kahn[3]) untersucht worden. Beim Hunde wird die obere Hälfte der Halsspeiseröhre von einem *Vaguszweig* innerviert, der oberhalb des *Ganglion nodosum* vom Vagus abzweigt und sich von obenher in die Speiseröhre einsenkt. Eine Beteiligung des *Halssympathicus* erscheint nach Kahn zweifelhaft. Die untere Hälfte des Halsoesophagus wird von demselben Vaguszweig, außerdem aber vom *Recurrens* und einem Nebenast versorgt. Zum Brustteil der Speiseröhre laufen die *Rami oesophagei* des *Vagus*, welche sich nach Krehl und Stark[4]) in der Hauptsache schon oberhalb des Lungenhilus in die Oesophaguswand einsenken, doch treten auch noch tiefer Nervenzweige in die Wand der Speiseröhre ein. Beim Affen: oberer Halsteil von oberen Vaguszweigen. Motorische Fasern des Recurrens für den gesamten Halsoesophagus, wobei sich Fasern des Sympathicus aus dem *Ganglion cervicale inferior* zu beteiligen scheinen.

Kronecker und Luscher konnten durch Versuche an Hunden und Kaninchen feststellen, daß der Recurrens vier Zweige zum Cervicalteil des Oesophagus

[1]) Wassilieff: Zeitschr. f. Biol. Bd. 24, S. 29. 1887.
[2]) Kahn, R. H.: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1906, S. 355.
[3]) Zitiert nach Magnus: Ergebn. d. Physiol. Bd. 7, S. 28. 1908.
[4]) Krehl u. Stark: Arch. f. Anat. u. Physiol. 1892, Suppl.-Bd., S. 278; Münch. med. Wochenschr. 1904, S. 1512.

entsendet, deren tiefstgelegener auch den oberen Teil des Brustoesophagus innerviert, und daß man bei Reizung des peripheren Stumpfes eines dieser Nervenfäden, auch mit schwachen Strömen, eine tetanische Kontraktion erzielt, welche sich auf jenes Oesophagussegment beschränkt, in welchem sich der betreffende Nervenfaden verzweigt.

Die sensiblen Zweige des weichen Gaumens, welche den Ausgangspunkt des Schluckreflexes beim Kaninchen darstellen, werden vom Trigeminus geliefert, da nach intrakranieller Durchschneidung dieses Nerven die Sensibilität des Gaumens für die Schluckreflexe dauernd aufgehoben ist.

Bidder und Blumberg bemerkten schon 1865, daß auch die Reizung des zentralen Endes des *N. laryngeus superior* Schluckbewegungen hervorruft. Dies wurde von A. Waller und J. L. Prevost bei Kaninchen und Katzen bestätigt. Auch Zwaardemaker[1]) ist es durch kurze tetanische Reizung des Laryngeus superior gelungen, Schluckbewegungen hervorzurufen. Der Schluck erfolgt meist nach 0,2—0,6 Sekunden. Wird die Reizung rhythmisch wiederholt, so hängt es vom Intervall ab, ob jede Reizung Schlucken bewirkt. Es zeigt sich nach jedem Reflex eine refraktäre Phase. Damit ein Erfolg des zweiten Reizes eintritt, muß dieser mindestens 3 Sekunden nach dem Beginn, oder eine Sekunde nach dem Ende des ersten stattfinden. Auch Summationserscheinungen sind angedeutet. Bei permanentem Tetanisieren erfolgt eine Reihe von Schluckakten in immer größerem Intervall; auch wenn der zweite Reiz den anderen Laryngeus trifft, zeigt sich das Refraktärstadium; dieses hat also nach Zwaardemaker nicht in der zentripetalen Reflexbahn seinen Sitz. Es scheint die Unmöglichkeit, viele Male hintereinander zu schlucken (welche von Erschöpfung des Speichelvorrates hergeleitet wird), mit dem Refraktärstadium in Zusammenhang zu sein.

Waller und Prevost konnten feststellen, daß die Durchschneidung beider Laryngei superiores beim Kaninchen keine erhebliche Störung des Schluckens hervorruft; nach Kronneckers Anschauung ist diese Tatsache nicht befremdlich, da die Durchschneidung der Laryngei superiores, seiner Theorie nach, den wesentlichen Mechanismus des Schluckreflexes, der auf der Bahn des Trigeminus vor sich geht, unberührt läßt.

Was den *Nervus glossopharyngeus* anbelangt, so stellten sowohl Schiff als auch Waller und Prevost fest, daß die Reizung desselben niemals die Schluckbewegung auslöst; sie schlossen daraus, daß er (wenigstens beim Kaninchen) an den reflektorischen Erscheinungen des Schluckaktes keinerlei Anteil hat. Schiff beobachtete auch, daß nach Durchschneidung dieses Nerven die Tiere keinerlei Störung der Schluckbewegungen zeigen. Kronecker und Meltzer haben entdeckt, daß der Glossopharyngeus als ein Nerv betrachtet werden muß, der die Schluckbewegung auf reflektorischem Wege hemmt.

Wassilieff[2]) zeigt, daß, wenn man beim Kaninchen nach seitlicher Freilegung der Laryngei superiores und glossopharyngei die ersteren isoliert reizt, eine Schluckbewegung erfolgt; wenn man gleichzeitig auch die letzteren mit schwachen Induktionsströmen reizt, so erfolgen die Schluckbewegungen unregelmäßig und verzögert, wenn man sie endlich mit stärkeren Strömen reizt, so wird die Wirkung der Laryngei superiores völlig aufgehoben.

Die Laryngei inferiores und recurrentes enthalten zentripetale Fasern, welche den Schluckreflex auszulösen vermögen.

Die Auslösung des ösophagealen Schluckaktes (Peristaltik) erfolgt auf dem Wege des *Schluckzentrums*.

[1]) Zwaardemaker: Arch. internat. de physiol. Bd. 1, S. 1—16. 1904.
[2]) Wassilieff: Zeitschr. f. Biol. Bd. 24, S. 29. 1887.

Mosso[1]) stellte an Hunden fest, daß beim Schlingen die Oesophagusperistaltik sich über Unterbindungs-, Durchschneidungs- und über Excisionsstellen des Oesophagus hinweg fortpflanzt, solange die von außen hinzutretenden Nerven erhalten sind. Hiermit erbrachte er den Beweis, daß die koordinierte Peristaltik von einem außerhalb des Schlundes gelegenen Zentrum herrührt. Dieses reagiert reflektorisch. Auch Kronecker und Luscher[2]) konnten diese Beobachtungen Mossos bestätigen. Kolmer[3]) und Meltzer[4]) ist es gelungen, den anscheinenden Widerspruch aufzuklären, welcher hinsichtlich der Fortpflanzung der Schluckbewegung im Oesophagus zwischen der alten, von Wild (1874) repräsentierten Theorie und von Mossos experimentellen Ergebnissen besteht. Ersterer sah die Schluckwelle an der Durchschneidungs- oder Unterbindungsstelle erlöschen, letzterer über eine solche hinweggehen. Nach Meltzer ist beides im Versuch an sich richtig, und zwar hängt der Erfolg vom Grade der Narkose ab. Bei mäßiger Narkose bestätigt sich aber, daß die Schluckwelle zentral geleitet wird, daneben können aber verschluckte Massen auch durch direkten (nicht zentralen), Reflex begleitende, Kontraktionswellen unterhalten werden.

Die Tierversuche fand Mikulicz an einem Patienten bestätigt, dem er wegen Carcinom den Oesophagus am Halse teilweise reseziert hatte. Wenn er etwas in die Halsöffnung des Oesophagus einführte, so wurde keine Bewegung des Oesophagus ausgelöst, erst wenn der Patient schluckte, begann die Peristaltik und beförderte den Bissen abwärts.

Das richtige Zusammenwirken der Speiseröhrenmuskulatur wird, wie Kronecker und Meltzer gefunden haben, dadurch erreicht, daß die Latenzzeit für das Eintreten eines Reflexes um so länger ist, je weiter magenwärts die Muskeln liegen, und zwar besteht dabei noch ein besonderer Zusammenhang zwischen Kontraktionsgeschwindigkeit und Kontraktionsintervall. Die Muskeln des Oesophagus sind im oberen Anteil quergestreift und gehen nach unten hin allmählich in glatte über. Dementsprechend wird seine Bewegung nach unten immer langsamer. Ganz im gleichen Sinne verlängert sich die Latenzzeit. Wie alle Zentren, die eine rhythmische Bewegung beherrschen, hat auch das Schluckzentrum nach Kronecker und Meltzer eine ausgesprochen refraktäre Periode.

Das *Schluckzentrum*, in dem die ganze Koordination des Schluckens präformiert ist, so daß auf einen einzigen Reiz das ganze System in der richtigen Reihenfolge in Bewegung gesetzt wird, liegt in der Medulla oblongata. Nach Meltzer[5]) hat das Schluckzentrum Beziehungen zu vielen benachbarten Zentren. Er fand, daß die Pulsfrequenz durch das Schlucken zuerst beschleunigt und dann verlangsamt wird. Die Beschleunigung beträgt 33—35%, die Verlangsamung 18—23%. Beim Neugeborenen fehlt diese Einwirkung. Ferner wird durch das Schlucken der Blutdruck herabgesetzt und das Atmungsbedürfnis vermindert. Auch die Wehen werden durch Schluckreihen gehemmt und vorhandene Erektionen beseitigt.

Die Beziehung des Schluckzentrums zum Atemzentrum konnte Steiner[6]) dadurch experimentell nachweisen, daß die spontanen Schluckbewegungen jedesmal von einer Atembewegung begleitet sind, und zwar fällt der begleitende Atemzug mit dem Moment der Schnürung der Rachenenge zusammen.

[1]) Mosso: Moleschotts Mitt. Bd. 11, 4, S. 23. 1874.
[2]) Kronecker u. Luscher: Arch. ital. de biol. Bd. 26, S. 308—310. 1896.
[3]) Kolmer: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 17, S. 692. 1904.
[4]) Meltzer: Americ. journ. of physiol. Bd. 2, S. 266—272. 1899.
[5]) Meltzer: Dissert. Berlin 1882.
[6]) Steiner, J.: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1883, S. 57—79.

Nach Kolmer[1]) hat die Sensibilität des Oesophagus keinen Anteil am Zustandekommen des wellenförmigen Ablaufes. Im Gegensatz hierzu konnte Kahn[2]) nachweisen, daß im Oesophagus durch in diesen eingeführte Bissen eine Peristaltik ausgelöst wird. Die Geschwindigkeit dieser Welle ist für feste Körper geringer als für flüssige. Beim Hund durchläuft diese Welle den Oesophagus in 6—7 Sekunden, wobei sie an den Stellen eine Verzögerung erleidet, an denen die Innervation des Oesophagus wechselt. Die Reizbarkeit der Oesophagusschleimhaut nimmt mit der Entfernung vom Pharynx zu. Je größer die Reizbarkeit ist, desto lebhaftere peristaltische Bewegungen können ausgelöst werden. So bleiben Fremdkörper, die von außen in die Speiseröhre eingebracht wurden, im oberen Teile liegen, falls keine peristaltische Welle durch den Schluckakt erzeugt wird, während sie im unteren Abschnitt durch peristaltische Bewegungen der Kardia zutreiben.

Meltzer[3]) kommt auch zum Schlusse, daß es zwei Arten gibt, nach denen eine peristaltische Bewegung im Oesophagus reflektorisch erzeugt werden kann. Der eine Reflexmechanismus wird durch einen einzigen zentripetalen Impuls ausgelöst, der sich im Schluckzentrum ausbreitet und sukzessiv motorische Impulse zur Speiseröhre hinleitet. Für sein Zustandekommen ist die Integrität der peripheren Schluckbahn unerläßlich, und er ist gegen anästhesierende Einflüsse sehr empfindlich. Der andere Reflexmechanismus besteht aus einer Kette von Einzelreflexen. Sein auslösendes Moment ist nach Meltzer die Dehnung der Speiseröhre. Der Reflex wird sukzessive durch den Oesophagus fortgeleitet, indem jede peripher erregte Stelle zentrale Impulse auslöst, die in Muskelbewegungen umgesetzt werden. Dieser Reflex ist resistent gegen Narkose.

Dementsprechend unterscheidet Meltzer[4]) eine primäre Peristaltik, die durch einen regulären Schluck und eine sekundäre, die beim direkten Einbringen von Körpern in den Oesophagus ausgelöst wird. Zerstörung der Innervation auf nur einer Seite des Oesophagus vernichtet nur die sekundäre Peristaltik.

Zu diesen beiden Arten der Peristaltik, die von Meltzer unterschieden worden sind, fügt Cannon[5]) eine dritte. Seiner Theorie nach können auch durch die glatten Muskeln peristaltische Bewegungen der Speiseröhre erzeugt werden. Diese sind nicht abhängig von der Integrität der Nn. vagi. Sie sind imstande, einen Bissen, der in den Thoraxteil des Oesophagus gebracht worden ist, weiterzubefördern.

Die Öffnung und Schließung der Kardia erfolgt reflektorisch. Kronecker und Meltzer[6]) haben konstatiert, daß sich die Kardia beim Beginn des Schluckens öffnet, so daß der hinabgeschleuderte Bissen rasch passiert. Bei rasch aufeinanderfolgendem Schlucken tritt eine Hemmung der Kardia ein, dieselbe bleibt geöffnet und kontrahiert sich erst kräftig nach dem letzten Schluck. Bei zu schwachen Reizen (also bei kleinen Schlucken) öffnet sich die Kardia nicht jedesmal, sondern erst nach jedem dritten bis vierten Schluck. Mikulicz konnte mit Hilfe des Oesophagoskops feststellen, daß in der Norm die Kardia sphincterartig geschlossen ist, solange man mit dem Tubus des Instrumentes einige Zentimeter oberhalb bleibt, bei Annäherung des Instrumentes wird der Widerstand allmählich loser. Demnach findet eine von der Schleimhaut des untersten Oesophagusanteiles reflektorisch ausgelöste Erschlaffung der Kardia statt, und zwar erfolgt

[1]) Kolmer, W.: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 17, S. 692. 1904.
[2]) Kahn, R. H.: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1906, S. 362—375.
[3]) Meltzer: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 19, S. 993—995. 1906.
[4]) Meltzer: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 21, S. 94. 1907.
[5]) Cannon: Americ. journ. of physiol. Bd. 19, S. 436—444. 1907.
[6]) Kronecker u. Meltzer: Monatsschr. d. Berl. Akad. 1881, S. 100—106.

das Öffnen der Kardia von der ösophagealen Seite aus; sie wird durch jede ein gewisses Maß überschreitende Drucksteigerung im Oesophagus automatisch geöffnet, gleichgültig, ob diese durch künstliche Einpumpung von Luft oder Eingießen von Flüssigkeit oder durch den Schluckakt hervorgerufen wird. Der hierbei nötige Druck ist in der Regel kleiner als der Druck einer den Brustoesophagus ausfüllenden Wassersäule. Mitunter beträgt er nur einen Bruchteil davon, unter besonderen Umständen ist er höher. Die Drucksteigerung im Oesophagus eröffnet die Kardia durch einen doppelten Vorgang. Erstens wird das an der Magenseite liegende Ventil dadurch geöffnet, daß nun der Druck im Oesophagus jenen im Magen übersteigt. Der zweite Öffnungsvorgang spielt sich im Kardiamuskel ab. Dieser erweitert sich reflektorisch infolge des Reizes, den der vermehrte Wanddruck ausübt. Nach Caballero[1]) ist die Kardia unter gewöhnlichen Bedingungen bei leerem Magen offen, und es erübrigt sich daher seiner Ansicht nach die Annahme eines nervösen Reizes beim Schlucken, um die Passage des Bissens bei leerem Magen zu ermöglichen.

Cannon[2]) kam auf Grund experimenteller Versuche an Katzen mit wismuthaltiger Stärkelösung zu folgendem Schluß: Der Verschluß der Kardia wird durch die Einwirkung der Säure auf die Magenschleimhaut hervorgerufen, und zwar durch einen lokalen Reflex, der sich in der Wand des Verdauungskanals abspielt. Auch bei beiderseitiger Vagotonie erwies sich der Kardiaverschluß bei saurem Mageninhalt viermal so groß als bei neutralem Inhalt.

Im Gegensatz zu dem oberen vom Vagus regierten Oesophagus steht sein unterstes Stück und die Kardia im wesentlichen unter der Herrschaft *autonomer*, zwischen der äußeren Längs- und inneren Quermuskulatur gelegener, (L. R. Müller) *Zentren* (Openchowskyscher und Auerbachscher *Plexus*). Dieselben sorgen für einen glatten, gesetzmäßigen Ablauf der Funktion, sie regulieren die Muskel- und Drüsentätigkeit.

Auch die sympathischen Fasern enden ebenfalls in diesem *intramuralen Ganglienhaufen*, es kommt also zu einer Verbindung von Fasern des *Grenzstranges* und des Vagus, zu einem Geflecht der Nerven aus dem sympathischen und parasympathischen System. Die sympathischen Fasern stammen nach Langley aus dem V. bis IX. Thorakalnerv und haben im Ganglion coeliacum eine Station.

Durch die Verbindung von Vagus und Sympathicus unterliegen die Funktionen den Einflüssen des Zentralnervensystems. Nach Durchschneidung der Vagi sahen Krehl, Sinnhuber, Gottstein und Starck zwar zunächst eine schwere Störung des Kardiamechanismus, nach wenigen Tagen aber stellte sich der Tonus wieder her und die Hunde konnten wieder normal schlucken. Auch Monate nach der Entnervung konnte Starck keine Zeichen von herabgesetztem Tonus des Oesophagus und der Kardia feststellen. Auch bei Durchtrennung sämtlicher zur Kardia und zum Oesophagus führender Nerven des sympathischen und parasympathischen Systems zeigt sich zunächst eine Erschlaffung der Oesophaguswand und das Aufhören der Peristaltik. Nach einigen Tagen aber stellt sich die regulierende Tätigkeit wieder ein, Peristaltik und Tonus an der Kardia sind wieder vorhanden (Cannon, Openchowsky). Hieraus geht die Selbständigkeit der autonomen Zentren im Organ selbst hervor.

Die Tätigkeit des vegetativen Systems besteht darin, die Kontraktionen des unteren Oesophagus und der Kardia zu fördern und zu hemmen.

Bei Reizung des Vagus tritt meist eine Kontraktion der Oesophagusmuskulatur und des Mageneinganges ein, bei Reizung des Sympathicus meist

[1]) Caballero: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 88, Nr. 12. 1923.
[2]) Cannon: Americ. journ. of physiol. Bd. 23, S. 105—114. 1909.

eine Erschlaffung. Gelegentlich wird aber nach Cohnheim[1]) durch Vagusreizung auch eine Erschlaffung erzielt.

Valentini[2]) konnte durch Vagusreizung keine Tonusveränderung an der Kardia hervorrufen, indessen durch Reizung des Sympathicus eine Erschlaffung.

Zweig[3]) fand durch Reizversuche an Kaninchen, daß die oberen aus der Medulla oblongata austretenden Vagusfasern eine Schließung der Kardia bewirken.

Openchowsky[4]) fand, daß im Vagus sowohl konstringierende wie dilatatorische Fasern verlaufen. Ihm und Kronecker gelang es, den Vagus so zu spalten, daß die Reizung des einen Teiles eine Erschlaffung, die des anderen eine Zusammenziehung der Kardia bewirkt. Auch durch elektrische Reizung konnten sie je nach Frequenz und Intensität des Induktionsstromes die Kardia sich erschlaffen oder zusammenziehen sehen. Der verschiedene Ausfall der Versuche kann daran liegen, daß im Vagus tatsächlich dilatatorische und constrictorische Fasern verlaufen oder in dem verschiedenen Verhalten der nervösen Zentren der Muskeln, der autonomen Nervenzentren.

v. Uexküll[5]) hat das Gesetz gefunden, daß bei einfachen Nervennetzen jede Erregung dem Orte des niedrigsten Tonus zuläuft. Ist der Muskel erschlafft, so hat er niedrigen Tonus, hohen dagegen, wenn er kontrahiert ist. Nach diesem Gesetze ist es denkbar, daß ein und derselbe Reiz je nach dem Zustande der Kardia die entgegengesetzten Effekte auslösen kann.

Nach Durchschneidung beider Nn. vagi, wenn also die Zentren nur noch durch die sympathischen Bahnen vom Großhirn aus beeinflußt werden können, fanden Ried[5]), Volkman[5]), Stark[5]) u. a. den Oesophagus gelähmt. Sinnhuber[5]) fand dabei einen vorübergehenden verstärkten Tonus an der Kardia. Gottstein[5]) dagegen konnte bei doppelseitiger Vagotonie weder eine Kontraktion noch eine Dilatation der Kardia nachweisen. Zu dem gleichen Befunde kommen Sauerbruch und Hacker.

Nach Thieding können diese verschiedenen Versuchsergebnisse in den verschiedenen Versuchsanordnungen liegen, in verschieden hoher Durchschneidung der Vagi oder aber auch in dem oben erwähnten Gesetz von Uexküll.

Nach Openchowsky befinden sich für die Schließung und Öffnung der Kardia höhere Zentren in den *Vierhügeln* und im *Nucleus caudatus*. Page May konnte dies nicht bestätigen.

[1]) Cohnheim: Die Physiologie der Verdauung und Ernährung. Wien 1908.
[2]) Valentini: Arch. ital. de biol. Bd. 55, S. 423—447. 1911.
[3]) Zweig: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 126, S. 476—482. 1909.
[4]) Openchowsky: Dtsch. med. Wochenschr. 1889, S. 717.
[5]) Zitiert nach Thieding.

Pathologie des Schluckaktes.

Von

Josef Palugyay

Wien.

Zusammenfassende Darstellungen.

Kraus, F.: Die Erkrankungen der Speiseröhre. In Nothnagels Handb. d. spez. Pathol. u. Therapie. Bd. XVI. Wien: Hölder 1897. — Lüdke-Schlayer: Lehrbuch der pathologischen Physiologie. Leipzig: A. Barth 1922. — Kraus-Brugsch: Handbuch der Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1921. — Thieding, F.: Über Kardiospasmus, Atonie und „idiopathische" Dilatation der Speiseröhre. Beitr. z. klin. Chir. Bd. 121, S. 237. 1921. — Pal: Über Kardiospasmus. Wien. med. Wochenschrift 1922, Nr. 6—9.

Erkrankungen im Bereiche des Rachenraumes können auf die mannigfaltigste Art zu Schluckstörungen führen. An dieser Stelle kreuzen sich Nahrungs- und Luftwege. Bei der Nahrungsaufnahme muß sowohl die Trachea als auch der Nasenrachenraum gegen den Rachen abgeschlossen sein, damit der Mechanismus in normaler Weise ablaufen und die Ingesten in den Oesophagus befördert werden können. Bei unvollkommenem Verschluß der Luftwege kommt es zum „Verschlucken": Die Ingesten gelangen entweder zum Teil oder im ganzen auf einen falschen Weg, und zwar entweder durch den Nasenrachenraum in die Nase oder durch den Kehlkopf in die Trachea. Der erstere Fall kann, abgesehen von der Unannehmlichkeit für den Patienten, die Nahrungsaufnahme stark behindern, hat aber nicht im entferntesten die ernste Bedeutung wie der letztere, der vielfach schwere Lungenerkrankungen (Schluckpneumonie, Gangrän) hervorruft, die den Tod herbeiführen.

Die Insuffizienz des Verschlusses gegen den Nasenrachenraum kann durch organische Veränderungen bedingt sein, durch Defekte im weichen und harten Gaumen, durch Gaumenspalten infolge angeborener Entwicklungshemmungen, durch Defekte, welche meist infolge tertiärer Lues oder neoplastisch entstanden sind.

Selten führen organische Veränderungen im Bereiche des Rachenraumes zu Aspirationen in die Luftwege. Auch bei weitgehenden Zerstörungen des Kehldeckels durch Neoplasmen, auch bei vollständiger Amputation desselben braucht es zu keiner Schluckstörung zu kommen, weil ja der Larynxverschluß dadurch gesichert wird, daß die Stimmritze mit Hilfe der Adductoren geschlossen wird, die Taschenbänder sich einander nähern und die Aryknorpel sich fest aneinander legen und weit nach vorn senken, wodurch der Verschluß auch dann ein vollkommener ist, wenn der Kehldeckel nicht vollkommen auf den Kehlkopfeingang gepreßt werden kann, ja sogar wenn er fehlt.

Außer durch organische Veränderungen kann der mangelhafte Verschluß des Rachenraumes durch Muskellähmungen zustande kommen, am häufigsten

bei Lähmung des Gaumensegels. Die Ursachen, welche dazu führen, sind selten zentraler Natur, so bei Erweichung, Abscessen, Tumoren im Gebiete der Zentren (der Medulla oblongata), bei Bulbärparalyse als Teilerscheinung bei Tabes, traumatischer oder neoplastischer Kompression der Medulla oblongata im Bereiche der obersten Halswirbel. Zu den häufigeren peripheren Ursachen der Gaumensegellähmung gehören gewisse Infektionskrankheiten: Diphtheritis, Scarlatina, Variola, Typhus. Weiterhin liegen Fälle von Gaumensegellähmungen vor bei Erkrankungen des Vagus und des Facialis.

Erb[1]) stellte die Behauptung auf, daß die Gaumensegellähmung in diesen Fällen durch die Facialislähmung bedingt sei, und zwar auf Grund der anatomischen Annahme, daß der N. petrosus superficialis major, welcher das Ganglion geniculi des N. facialis mit dem Ganglion sphenopalatinum des Trigeminus verbindet, motorische Facialisfasern enthält, die, vom letzteren Ganglion weiterziehend, als Nn. palatini descendentes den Levator palati und den Azygos uvulae innervieren. Dieser Annahme gegenüber spricht Réthi[2]) dem Facialis jeden Anteil an der motorischen Innervation des Velums ab. In Fällen, in welchen neben Facialislähmung Gaumenparalyse besteht, wäre ein Prozeß zu supponieren, der nicht nur den Facialis, sondern auch den Vagus geschädigt hat.

Die Paralyse des Gaumensegels führt zum Eindringen von Ingesten in den Nasenrachenraum. Bei Lähmung der Constrictoren gelangen die Speisen in die Trachea. Experimentelle Lähmung der Mm. stylopharyngei bei Tieren führt zu Schluckpneumonie.

Zu den Schlingstörungen, welche durch Muskellähmung bedingt sind, wäre auch die Zungenlähmung zu zählen, deren Ursache meist zentral liegt, dies bei allen bulbären Prozessen, welche eine Schädigung des Hypoglossuskernes oder der aus diesem ausstrahlenden Wurzelfasern bedingen (Bulbärparalyse, Lateralsklerose, Syringomyelie usw.). Bei der Zungenlähmung bleibt der Bissen auf dem hinteren Teile der Zunge liegen, oder er gerät wieder in die vordere Hälfte des Cavum oris zurück. Der Patient muß den Finger zu Hilfe nehmen, um den Bissen in die Speiseröhre zu bringen.

Krämpfe der am buccopharyngealen Schluckakt beteiligten Muskeln führen nicht immer zur Behinderung des Schlingens. So ist beim Glossospasmus das Verschlucken der Speisen nicht gestört; auch bei den seltenen klonischen Krämpfen der Gaumensegelmuskulatur wird der Schlingakt nicht behindert.

Die viel häufigeren tonischen Krämpfe der Schlundmuskulatur hingegen führen schon in leichteren Fällen zu einer Erschwerung des Schlingens. In schweren Fällen ist das Schlucken stark behindert. Beteiligt sich beim Schlundkrampf nur die Gaumensegelmuskulatur und die anderen Rachenmuskeln nicht, so wird meistens das Velum kräftig hinaufgezogen und an die hintere Rachenwand angedrückt; die Gaumenbogen sind durch diese Hebung gedehnt und senkrecht gespannt. In anderen Fällen nähern sich die Arcus palatini der Mittellinie. Zuweilen wird auch der Kehlkopf gehoben; die Zunge wölbt sich nach oben. Zentrale Ursachen des tonischen Krampfes der Gaumen- und Rachenmuskulatur sind Hysterie, selten Neurasthenie und Tabes. Auch bei Tetanus und Lyssa sind tonische Schlundkrämpfe zu beobachten.

Von peripheren Ursachen der Schluckstörungen sind Narben [Pacinotti und Gallini[3])] und Fremdkörper zu erwähnen.

Der Schluckakt kann weiterhin behindert sein durch Ausbleiben des Schluckreflexes. Dieses kann zustande kommen, wenn die Erregbarkeit der sensiblen Nerven oder der zentralen Partien herabgesetzt ist, so daß die normalen Reize den Reflex nicht mehr erzeugen können. Als Ursachen sind Vergiftungen mit

[1]) Erb: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 4, S. 540.
[2]) Réthi: Motilitätsnerven des weichen Gaumens. Wien 1893.
[3]) Pacinotti u. Gallini: Monatsschr. f. Ohrenheilk. u. Laryngo-Rhinol., Februar 1896.

Narkoticis (Morphium, Chloroform, Chloral) zu nennen. Zu den zentralen Ursachen gehören auch das Coma diabeticum, uraemicum, Bewußtlosigkeit nach Gehirnblutungen, die letztere Ursache ist jedoch selten. Der Schlundreflex kann auch willkürlich gehemmt werden, Potatoren erlernen es, große Quantitäten von Flüssigkeit gewissermaßen direkt in den Magen zu gießen.

Auch Hypästhesien der Pharynxschleimhaut können Störungen des Schluckaktes bewirken. Den betreffenden Kranken fehlt die normale Schluckempfindung. Die Hypästhesie der Pharynxschleimhaut kommt auch schon unter sonst normalen Verhältnissen als individuelle Abweichung vor. Verständlich ist ihr Auftreten bei Kompression des Vagus und Glossopharyngeusstammes nach epileptischen Insulten. Nach Diphtherie, Rachenkatarrhen bleibt öfters eine Anästhesie zurück.

Auch die Steigerung der Reflexerregbarkeit kann zu schweren Schluckstörungen führen, indem bei der Auslösung des Reflexes durch den gesteigerten Reiz, anstatt einer koordinierten Kontraktion der Pharynxmuskeln, ein tonischer Krampf derselben erfolgt, am häufigsten bei Hysterie. Zu schweren Störungen, ja oft zu vollkommener Behinderung des Schluckens, führen die Pharynxhyperästhesien, welche die entzündlichen Lokalerkrankungen des Rachens in oft unverhältnismäßiger Intensität begleiten.

Auch Parästhesien des Pharynx können den Schluckakt stören. Dieselben haben ebenfalls wieder zentrale oder periphere Ursachen. Unter den zentralen Ursachen spielt Hysterie, ferner Neurasthenie eine Rolle. Die peripheren Ursachen sind akute und besonders chronische, entzündliche Prozesse der Schleimhaut und vorhandener Schleim, Borken, auch Neoplasmen. Die Qualität der Parästhesien ist von den verschiedenen Ursachen sehr unabhängig. Einen besonderen Typus stellt der „Globus hystericus" dar, das Gefühl des Zusammengeschnürtseins des Halses.

Der ösophageale Schluckakt kann vor allem durch mechanische Hindernisse gestört sein. Eine vorübergehende Behinderung der Ingestenpassage bewirken Fremdkörper, welche je nach Größe das Lumen des Oesophagus mehr oder weniger stark verlegen. Bei Erwachsenen kommen am häufigsten verschluckte Gebisse in Betracht, danach Knochenstücke, bei Kindern Knöpfe, Münzen. Entsprechend dem Aufbau der Speiseröhre und dem Ablauf ihrer Bewegungen sind es ihre physiologischen Engen, an welchen die Fremdkörper steckenbleiben, und unter ihnen wiederum die Hauptengen am Oesophaguseingang, hinter dem Ringknorpel, die Bronchial- und Aortenenge und die am Zwerchfellschlitz. Nach Killian[1]) werden in der normalen Speiseröhre fast alle Fremdkörper zunächst am Oesophagusmund festgehalten. Alles, was nicht weich, glatt und gleitend ist und ein gewisses Volumen überschreitet, bleibt hier stecken.

Die Behinderung des Ingestentransportes richtet sich naturgemäß nach Form und Größe des verschluckten Körpers. Feste Körper, wie Knochen und Gebisse, werden anfangs nur für kompaktere Bissen ein Hindernis abgeben, doch kann es durch Verletzung und Infektion der Oesophaguswand zur Schleimhautschwellung und Ulceration kommen, die vorerst eine vollkommene Okklusion zur Folge haben kann, später zur Narbenbildung führt, welche nun in ähnlicher Art eine Störung für den Schluckakt abgeben wie Narbenstrikturen nach Verletzung der Speiseröhre.

Außer mechanische Reize durch Fremdkörper können auch thermische und chemische Reize zu einem akuten Katarrh der Speiseröhre Veranlassung geben. Auch als Begleiterscheinung von Infektionskrankheiten, wie Masern, Scharlach,

[1]) Killian: Dtsch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 23, S. 1256.

Typhus, kann derselbe auftreten. Die Störung des Schluckens wird, beim akuten Katarrh, weniger durch mechanische Behinderung des Ingestentransportes durch die Schleimhautschwellung als vielmehr durch den Schmerz bedingt, welcher beim Schlucken, jedoch auch spontan, entlang des ganzen Speiserohres auftritt. Viel weniger kommt der chronische Oesophaguskatarrh, welcher bei Rauchern und Trinkern beobachtet wird, als Schluckstörung in Betracht. Meist tritt hier die Dysphagie gegenüber den Erscheinungen von seiten des Rachens und Magens in den Hintergrund.

Verätzungen der Speiseröhre durch chemische Mittel und die seltenen circumscripten Eiterungen behindern anfänglich den Schluckakt durch die hohe Schmerzempfindlichkeit, in der Folge führen sie aber zu strikturierenden Narben, welche nun ein mechanisches Hindernis für den Durchgang der Ingesta durch den Oesophagus abgeben.

Außer den schon genannten Ursachen führen auch Carcinome des Oesophagus, selten extraösophageale Tumoren zu einer Verengerung der Speiseröhre.

Die Strikturen der Speiseröhre haben bestimmte Lieblingssitze an den physiologischen Engen, das gilt für das Carcinom und noch mehr für die Verätzung. Nach Mehnert[1]) gibt es 13 Prädilektionspunkte, und zwar in nahezu gleichmäßigem Abstande von 2 cm voneinander, entsprechend der segmentalen Natur des Vordarmes, dessen Abkömmling der Oesophagus ist. An diesen Punkten soll der Flüssigkeitsstrom ein anatomisches Hindernis finden und der Bewegungslauf des Speiserohres physiologisch eine gewisse Verzögerung erfahren. Zwischen diesen Punkten kommen an der normalen Speiseröhre Engen viel seltener vor, bilden aber, falls sie vorhanden sind, dann auch gelegentlich den Sitz für Strikturen.

Die Folge aller Verengerungen oberhalb der verlegten Partie ist zunächst eine meist nur geringgradige und wenig ausgedehnte Hypertrophie der Muskulatur. In diesem Stadium kann das Hindernis noch überwunden werden. Doch geht die Hypertrophie meist bald in eine Insuffizienz über, welche ihrerseits eine mehr oder minder bedeutende, in der Regel nicht sehr ausgesprochene Erweiterung des Lumens der Speiseröhre zur Folge hat. Es kommt nun zur Stagnation von Speisen oberhalb der Stenose, und endlich führt die Zersetzung der stagnierenden Speisen zu einer Entzündung.

Der Grad der Schluckbeschwerden wird sich in der Regel nach der Größe der Stenose richten. Leichte Verengerungen machen sich dadurch bemerkbar, daß größere, feste Bissen nicht oder nur verzögert weitergleiten, während Flüssigkeiten oder dünner Brei noch ungehindert geschluckt werden. Während normalerweise das Hinabgleiten des Bissens durch die Speiseröhre nicht empfunden wird, bemerken die Patienten bei Behinderung der Passage ein Druckgefühl und können vielfach annähernd die Stelle von außen angeben, an der die Speisen, ihrer Meinung nach, steckenbleiben. In den schwersten Fällen gelangt auch Flüssigkeit nicht mehr in den Magen. Oder es zeigt sich ein gewisser Wechsel, dem Maße entsprechend, in welchem die gestauten, sich zersetzenden Speisen einen Reiz ausüben und zu einer Schleimhautschwellung führen. Oft verlegt irgendein derbes Stück die Lichtung völlig, und das Schlucken gelingt erst, wenn es wieder herausgewürgt wird. Es kann die Passage von kompakteren Bissen schon bei einer geringgradigen Verengerung dadurch behindert sein, daß sich die Verengerung (durch Narbe, Neoplasma) auf eine längere Partie erstreckt und durch die Starrheit der Wandung die peristaltische Kontraktion in diesen Partien behindert ist.

Auch Erweiterungen der Speiseröhre führen zu Schluckstörungen. In erster Linie sind die circumscripten Erweiterungen: die Pulsions- und Traktionsdivertikel des Oesophagus zu nennen. Die letzteren haben ihren Sitz meist im

[1]) Mehnert: Arch. f. klin. Chir. Bd. 58, H. 1, S. 1. 1899.

thorakalen Abschnitt der Speiseröhre, meist an der Vorder- und Seitenwand; am häufigsten in der Höhe der Bifurkation. Nach Rokitansky und Zenker entstehen die Traktionsdivertikel dadurch, *„daß die Wand durch einen von außen auf sie wirkenden Zug herausgezerrt wird"*. Ribbert nimmt eine kongenitale Anlage, Lücken in der Muskulatur und Bindegewebsstränge als Ursache an. Ridder glaubt, daß wohl an der Zenkerschen Lehre festzuhalten sei, wonach die häufigste Ursache für die Entstehung der Traktionsdivertikel die sei, daß Bronchial- oder Mediastinaldrüsen bei ihrer unter Schrumpfung erfolgenden Ausheilung zu einem Herauszerren der Oesophaguswand an einer umschriebenen Stelle führen.

Wenn auch das Traktionsdivertikel häufig symptomlos bleibt, so kann es doch dadurch zu Schluckstörungen führen, daß sich in der Spitze desselben ein Pulsionsdivertikel entwickelt [Oekonomides[1])]. Noch in einer anderen Weise kann das Traktiondivertikel zu Beschwerden führen, ja für seinen Träger verhängnisvoll werden, nämlich dadurch, daß es durch Zersetzung der in der Spitze des Divertikels retinierten Speisereste zu einer Entzündung und Abscedierung und gegebenenfalls zu einer Perforation in das Mediastinum kommen kann.

Die andere Art der lokalen Oesophaguserweiterung ist das Pulsionsdivertikel (Zenkersches Divertikel). Diese seltene Anomalie besteht darin, daß sich, meist im oberen Abschnitt der Speiseröhre bzw. zwischen Constrictor pharyngis superior und Oesophaguswand, die Schleimhaut mit ihrer Submucosa durch eine Lücke der Muskulatur nach hinten ausbuchtet. Über die Entstehungsweise des Pulsionsdivertikels wurden verschiedene Theorien aufgestellt. Zenker nahm eine rein mechanische Entstehung an. Seiner Theorie nach kommt es infolge von Traumen verschiedener Art zum Verlust der Widerstandsfähigkeit an einer muskelschwachen Stelle der hinteren Schlundwand, auf welche nun infolge jedes Schluckes ein Druck ausgeübt wird, der zur Ausstülpung und schließlich zur Sackbildung führt. König nahm Hemmungsbildungen, Heusinger Bildungsanomalien im Bereiche der Kiemenfurchen als Ursache an. Nach Starck ist die Entstehung des Zenkerschen Divertikels darauf zurückzuführen, daß an einer angeborenen muskelschwachen Stelle durch ein beliebiges Trauma die Muskulatur verletzt wird. Es genügt dann der dauernde, physiologische Grenzen nicht notwendigerweise überschreitende Innendruck beim Schluckakt, um die Schleimhaut hernienartig immer mehr bis zur Bildung eines Sackes vorzustülpen.

Die Schluckbeschwerden sind anfangs nur geringgradig. Allmählich erfahren sie mit Zunahme der Ausstülpung eine Steigerung. Anfänglich bleiben nur große und harte Bissen stecken, später aber werden auch breiige und flüssige Massen aufgehalten bis zur völligen Undurchgangigkeit der Speiseröhre. Die Okklusion der Speiseröhre erfolgt dadurch, daß beim Schlucken regelmäßig ein Teil der Speisen in das Divertikel gelangt und es allmählich ausfüllt. Der gefüllte Sack komprimiert nun die Speiseröhre von außen. Erst nach Entleerung des Sackinhaltes, entweder spontan oder durch Pressen, Würgen, Lagewechsel, können wieder einige Speisen in den Magen gelangen. Der Sack entleert sich meist nur teilweise, so daß Speisen lange Zeit in demselben liegenbleiben, durch deren konsekutive Zersetzung kommt es zur Entzündung der Schleimhaut.

Pulsionsdivertikel kommen aber auch an beliebigen anderen Stellen der Speiseröhre vor. Auch die Ätiologie dieser Pulsionsdivertikel ist nicht geklärt. Neben Stenosen werden entwicklungsgeschichtliche Verhältnisse, Nerven- und Gefäßlücken (Brosch), Druck des benachbarten Bronchus, Traktionsdivertikel mit ihrer Entstehung in Verbindung gebracht.

[1]) Oekonomides: Inaug.-Diss. Basel 1882.

Die Behinderung der Ingestenpassage bei diesen Pulsionsdivertikeln ist meist nicht so hochgradig wie beim Zenkerschen Divertikel, nachdem die Auffüllung meist nur langsam erfolgt. Wenn der Sack aufgefüllt ist, treten Brustschmerzen, Atemnot, Herzklopfen auf, bis durch Entleerung des Sackes, welches einem wirklichen Erbrechen sehr ähnelt, eine plötzliche Erleichterung eintritt.

Lähmungen der Speiseröhre bzw. einzelner Abschnitte derselben können bei Verletzungen [Schußverletzung — Reich, Hildebrand und Holbeck[1])] des Vagus, im Verein mit anderen Lähmungen (nach Diphtherie, Blei-, Alkoholintoxikationen, bei multipler Sklerose, Bulbärparalyse, schweren Hemiplegien und aus anderen Ursachen) beobachtet werden.

Durch den Ausfall der Peristaltik wird das Schlucken von Flüssigkeit am wenigsten behindert sein, dieselbe gelangt unter lautem, polterndem Geräusch in den Magen. Kleinere feste Bissen bleiben namentlich im Liegen stecken, größere passieren (in vertikaler Stellung) oft leichter. Gelingt die Entfernung festsitzender Massen durch Nachtrinken von Wasser nicht, so kommt es zur Regurgitation oder zur Aspiration in die Lunge.

Auch die Verminderung des Speiseröhrentonus führt zu Störungen des Schluckaktes. Sie tritt meist im Rahmen mehr oder weniger allgemeiner Atonie der Hohlorgane mit glatter Muskulatur auf [Holzknecht und Olbert[2])], seltener auch als isolierte Organveränderung im Anschluß an Katarrhe verschiedener Ursache (circumscripte Wegsamkeitsstörungen, Alkohol, Nicotin usw.); als Begleiterscheinung bei Ulcerationen des Magens [Palugyay[3])], bei Kardiospasmus und idiopathischer Dilatation der Speiseröhre. Die Hypotonie des Oesophagus ist dadurch charakterisiert, daß weiche Ingesta in kleinen Quantitäten schlecht befördert werden, indem die Oesophagusperistaltik sie über die Wandung des ganzen Organs entlang ausstreicht und lange liegen läßt, statt sie in kurzer, geschlossener Säule fast restlos zu befördern. Größere Quantitäten breiiger Speisen werden in gewöhnlicher Weise befördert, wobei jeder folgende Schluck den früheren, das Organ entlang ausgestrichenen vor sich her schiebt, fast wie in einem Schlauch ohne selbständige motorische Einrichtung. Schließlich bleibt die letzte Portion in langem Streifen liegen, bis sie durch Wassernachtrinken oder zahlreiche immer wieder aufgenommene Serien von Schlucken befördert wird. Im Gegensatz dazu werden flüssige Ingesta in Vertikalstellung glatt befördert. Große Bissen hoher Konsistenz passieren in allen Lagen gut, wohl weil sie, anders als die kleinen, an die Umschließungsfähigkeit des Organes geringere Anforderungen stellen.

Im Gegensatz zu Rosenheim, der die Atonie (Hypotonie) der Speiseröhre als seltenes Vorkommnis bezeichnet und die von Holzknecht und Olbert als charakteristisch bezeichneten Symptome nur als Zeichen einer trägen Oesophagusfunktion akzeptiert, konnten die letztgenannten Autoren die Hypotonie des Oesophagus häufig sehen. Auf Grund meiner Untersuchungen ist die Atonie eine viel häufigere Erscheinung, als allgemein angenommen wird, doch entgeht sie in einer großen Zahl der Fälle der Beobachtung, nachdem die subjektiven Beschwerden, oft auch bei höheren Graden von Tonusverminderung, nur geringgradige sind und meist gegenüber den anderen funktionellen Beschwerden in den Hintergrund treten.

Zu schweren Schluckstörungen führen die seltenen spastischen Kontraktionen der Oesophaguswand (Oesophagospasmus, spastische Oesophagusstriktur). Das

[1]) Reich, Hildebrand u. Holbeck: Veröff. a. d. Geb. d. Militär-Sanitätswesens, H. 53. Berlin: A. Hirschwald 1912.

[2]) Holzknecht u. Olbert: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 71, 1—2, S. 1. 1910.

[3]) Palugyay: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 37, H. 1, S. 107. 1923.

sind krampfartige Annäherungen der Oesophaguswandungen in einem, gelegentlich auch bei demselben Individuum in wechselnden Abschnitten der Schluckbahn. Sie sind eine Folge meist plötzlich einsetzender und vorübergehender oder lange Zeiträume (Monate, Jahre) hindurch bestehender oder vollständig intermittierender tonischer Kontraktion der Muskulatur. (Nachdem die Kardia funktionell untrennbar zum Oesophagus gehört, so ist die spastische Stenose der Kardia auch hierher zu zählen, sie soll aber später besprochen werden.) Als ätiologisch wichtig werden die disparatesten Momente angegeben: Heredität, angeborene Anomalien, Traumen, Erkältung, heftiges Erbrechen, Typhus, Chorea, Lyssa, Tetanus, Epilepsie, entzündliche Vorgänge, Geschwülste, Fremdkörper, allgemeine Neurosen usw.

Für eine ausführliche Beteiligung des Vagus beim Zustandekommen des tonischen Krampfes spricht die Beobachtung Heyrovskys[1]) betreffs des häufigen Zusammentreffens mit Ulcus ventriculi. Nach Hendelsohn[2]) sind drei Gruppen zu unterscheiden. Erstens Fälle, bei denen der Spasmus auf andere Erkrankungen zurückzuführen ist, zweitens solche, bei denen Reflexwirkung vorliegt, und schließlich solche, bei denen lediglich nervöse Veranlagung oder abnorme Erregbarkeit nachzuweisen ist.

Die Schluckstörung beim Oesophagospasmus besteht in einem Steckenbleiben der Speisen im Speiserohr. Sie variiert von der Empfindung des erschwerten Hinuntergleitens des Bissens bis zum wirklichen Steckenbleiben der Speisemasse mit nachfolgender Regurgitation. Nicht selten macht sich diese Unbeständigkeit selbst in der Weise bemerkbar, daß bei ein und derselben Mahlzeit ein Teil der Bissen schwer, ein anderer leicht passiert und ferner darin — und das ist dann recht bezeichnend —, daß feste Speisen besser als flüssige hinuntergleiten.

Bei Hysterischen kombiniert sich der Oesophagospasmus öfters mit Schlundkrämpfen. Oft liegt jedoch bloß die Empfindung vor, als wäre der Hals geschwollen, dabei besteht dann kein effektiver Schlingkrampf. In anderen, schwereren Fällen macht sich beim Schlingakt oder spontan die Sensation geltend, daß der Hals ganz zugeschnürt sei. Dann geht das Schlucken, besonders fester Bissen, nur mühsam vor sich oder wird unmöglich.

Die allgemeine Ansicht war die, daß diese Symptome auf einer, von der Kardia nach oben, mehr oder minder rasch fortschreitenden Kontraktion der Oesophagusmuskulatur beruhten, an die sich evtl. noch ein Spasmus der Schlundmuskeln anschließe. Doch dürfte es sich nach Kraus dabei nicht um Antiperistaltik des Oesophagus handeln, wie Hamburger meinte, sondern um eine absatzweise erfolgende Kontraktion der Abschnitte der Oesophagusmuskulatur.

Eine Reihe von Störungen des Schluckaktes, die auf spastische und paralytische Zustände der Speiseröhre zurückgeführt werden, sind heute noch keineswegs geklärt, so insbesondere der Kardiospasmus; diese Fragen sind um so komplizierter, nachdem es sich dabei meist nicht um selbständige Krankheiten handelt (Thieding), sondern nur um Symptome von lokalen und Allgemeinerkrankungen oder Konstitutionsanomalien, die zu einer Dysfunktion im vegetativen Nervensystem geführt haben, zu einer Unterbrechung der normalen Reflexabläufe des Ineinandergreifens der Muskulatur der Speiseröhre und des Mageneinganges.

Eine weitere Komplikation für die Beurteilung der pathologischen Verhältnisse bildet der noch unaufgeklärte Widerspruch in den experimentellen Ergebnissen betreffs der Kardiainnervation. Im Gegensatz zu Openchowsky,

[1]) Heyrovsky: Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 38.
[2]) Hendelsohn: Inaug.-Diss. Breslau 1896.

welcher durch Reizung des Vagus eine Öffnung der Kardia auslösen konnte, fand Langley den Öffner der Kardia im Sympathicus.

Die Begriffsbestimmung des Kardiospasmus ist sehr einfach, sie lautet Krampf des Magenmundes (Pal). Nicht so einfach ist es in jedem Falle, der hier in Betracht kommt, einwandfrei festzustellen, ob es sich wirklich um einen Kardiospasmus handelt. In der Regel besteht gleichzeitig eine Speiseröhrenerweiterung. Die Frage der Beziehung der Speiseröhrenerweiterung zum Verhalten der Kardia beschäftigt fast die gesamte einschlägige Literatur. Der strittige Punkt ist, ob in jedem Falle eine kausale Beziehung dieser beiden Momente zueinander anzunehmen ist, d. h. ob eine Speiseröhrenerweiterung immer eine Folge des Kardiospasmus ist oder dieser immer infolge der Insuffizienz der Speiseröhrenwand entsteht.

v. Mikulicz stellte die Theorie auf, daß der Kardiospasmus als das primäre Leiden anzusehen sei und die Dilatation die Folge der Arbeitshypertrophie wäre. Dieser Ansicht schlossen sich eine Reihe von Autoren an (Meltzer, Glas, Strümpell, Hölder, Jaffé, Leichtenstern, Zusch, Hirsch, Simmonds u. a.). Demgegenüber sahen Rosenheim, Zenker und Ziemssen den Spasmus als sekundären Reizeffekt einer durch die primäre Ektasie entstandenen Oesophagitis an. Für die primäre Dilatation sprechen die Fälle, bei denen die Sektion eine normale oder „atrophische" und keine Kontraktion der Kardia ergab; ebenso der negative Befund an der Kardia bei Operationen (Marwelder u. a.), wobei der Krampf allerdings durch die Narkose gelöst sein kann (Geppert).

Nach der Krausschen Theorie ist ein gleichzeitiges Auftreten des Kardiospasmus und der Dilatation der Speiseröhre (infolge Atonie) durch den Ausfall der Vagusfunktion auf die autonomen Zentren erklärt.

Noch weniger als die Reihenfolge des Auftretens der Störungen ist die Ätiologie derselben geklärt. Eine Reihe von Autoren führt die Entstehung des Krankheitsbildes immer auf die frühe Kindheit zurück (Bard) und nimmt eine kongenitale Grundlage für die Ausbildung an (Baumgarten, Umber). „Eine angebliche Wandschwäche soll die Ursache der Dilatation sein." Bard nennt dieses Krankheitsbild Megaoesophagus, analog dem Megacolon.

Nach Fleiner[1]) (Zusch, May, Sievers, Mohr, Arnold, Zenker, Baumgarten, Bester, Wilbrecht u. a.) ist die Entwicklung des Krankheitsbildes aus einer angeborenen Formanomalie der Speiseröhre abzuleiten. Als solche Formanomalien kommen für einfache, tiefsitzende Speiseröhrenektasien in erster Linie der von Fr. Arnold und Luschka beschriebene Vormagen bzw. das Antrum cardiacum in Betracht, wobei unter Vormagen die supradiaphragmalen, unter Antrum cardiacum aber die infradiaphragmalen sackartigen Ausbuchtungen des Oesophagus zu verstehen sind. Eine derartige angeborene Formveränderung der Speiseröhre kann nun lange Zeit, manchmal sogar (Poensgen) zeitlebens bestehen, ohne auffallende Beschwerden hervorzurufen. Kommt es dagegen einmal infolge irgendeiner Gelegenheitsursache zu einer länger andauernden Anstauung von geschluckten oder aus dem Magen durch Erbrechen hochgekommenen Massen in dem Speiseröhrensack, so kann derselbe alsbald aus seinem Latenzstadium hervortreten und schwere Folgeerscheinungen bedingen. Zunehmende Stauung von Nahrungsbestandteilen führt zu allmählicher Dehnung und Dilatation des ursprünglich kleinen Sackes. Durch Reizung der Schleimhaut durch die angedauten Speisen kommt es zu einer chronischen Schleimhautentzündung, wodurch reflektorisch ein gesteigerter Kontraktionszustand an beiden Polen des Sackes, manchmal (oder „oft"), insbesondere bei bestehendem Vormagen, ein Spasmus der Kardia bzw. des unteren Oesophagusabschnittes entsteht.

Von mechanischen Ursachen sind eine abnorm schiefe Einmündung des Oesophagus in den Magen, Knickung unterhalb des Zwerchfells (Shaw und Woo, Breume und Gubaroff) – wodurch ein klappenartiges Ventil resultiert – und Drehung der Speiseröhre angegeben worden.

Mikulicz[2]), Leichtenstern u. a. sehen als Ursache des Krankheitsbildes eine funktionelle Kardiastenose an, wobei die Stenose, entsprechend den experimentell begründeten Anschauungen v. Openchowskys, Kroneckers und Meltzers über das Wesen des normalen

[1]) Fleiner: Münch. med. Wochenschr. 1900, Nr. 16/17.
[2]) Mikulicz: Verhandl. d. dtsch. Ges. f. Chir. Bd. 11, S. 37. 1882.

Kontraktionszustandes an der Kardia, entweder durch eine abnorme Steigerung des Tonus des kardialen Schließmuskels (aktiver Kardiospasmus: Leichtenstern, Mikulicz, Mermod, Rumpel, Maybaum, Jaffé, Merkel, Jung, Westfalen, Demmer, Gottstein, Martin) oder durch eine Hemmung des reflektorischen Erschlaffungsreflexes der Kardia beim Schluckakte zustande kommen kann (Einhorn, Meltzer). Auf eine derartige Genese durch Kardiakrampf wurde insbesondere auch eine Reihe von Sektionsbefunden bezogen, bei denen an der dilatierten Speiseröhre, trotz Fehlens jeder organischen Stenose, oft enorme Hypertrophie der muskulösen Wandung nachweisbar war, wobei die Dilatation als Stauungsektasie, die Muskelhypertrophie als Arbeitshypertrophie aufgefaßt wurde.

Rosenheim[1]) führt die Entstehung des Krankheitsbildes auf einen irregulären Ablauf der Innervation zurück, welcher als Produkt schädigender, lokaler Einwirkungen oder allgemeiner nervöser Alteration anzusehen sind. Dabei handelt es sich zunächst nur um eine muskuläre Schlaffheit der Speiseröhrenwand, die erst in einem späteren Stadium, manchmal erst nach Jahren zur Überdehnung und Ausweitung des Oesophagus führt. Bei längerem Bestande der Erkrankung werden, nach Rosenheim, einzelne Fälle dadurch erschwert, daß, im weiteren Verlaufe des Leidens, sekundär entzündliche Prozesse und Spasmen den Erschlaffungszustand komplizieren können.

Fr. Kraus und Ridder nehmen als ätiologisches Moment einen Ausfall der Vagusinnervation an. Es gelang den genannten Autoren in einem Falle, der zur Obduktion kam, starke Atrophie beider Vagi histologisch nachzuweisen. Es fehlen aber bisher Beweise für dieses Vorkommen bei weiteren Fällen. Der charakteristische starke Wechsel der Störungen spricht wohl auch dagegen; intermittierende Lähmungen sind wohl unwahrscheinlich. Nach Kaufman wäre die Ursache in einer autonomen Systemerkrankung zu suchen (Vagus-Oculomotorius-Chorda tympani und Pelvicus). Nach Thieding liegt die Störung in einer Dysfunktion im vegetativen System begründet, wo entweder der Vagus in der Funktion überwiegt oder ausgeschaltet ist und der Sympathicus erhöhten Einfluß auf die autonomen Zentren gewinnt.

Wilms, welcher die Spasmen an der Kardia, am Pylorus, am Mastdarm und an der Blase gemeinsam bespricht, ist der Ansicht, daß die Spasmen Folgezustände eines „spezifischen, wohl im Nervensystem (Sympathicus) begründeten Vorganges" sind. Das Gemeinsame dieser verschiedenen Krankheitsbilder ist der Dauerkrampf der glatten Muskulatur, und zwar dort, wo sich ein physiologischer, durch Ringfasern bedingter Verschluß findet. Der Dauerkrampf führt zur Stenose und damit zur Hypertrophie (Arbeitshypertrophie) der Muskulatur des davorliegenden Organs. Die Beobachtung Wilms', daß der normale Reiz nicht mehr zur Öffnung der Kardia genügt, wohl aber ein starker, wie er beim Brechakt entsteht, läßt ihn eine Störung im Reflex annehmen. Am wahrscheinlichsten liegt nach Wilms die Störung bei der Kardia im Bereiche der Nerven und Ganglien des Sphincters selbst.

A. Böhm[2]) versuchte der Lösung der Frage dadurch näherzukommen, daß er bei Fällen von Kardiospasmus die Wirkung gewisser pharmakologischer Mittel prüfte, deren Angriffspunkt an bestimmten Teilen des Nervensystems bekannt ist. Er fand, daß der Einfluß des N. vagus auf den Tonus der Kardiamuskulatur nicht bestimmend für das Zustandekommen des Kardiospasmus ist. Weder Vermehrung noch Verminderung des Vagustonus auf medikamentösem Wege ist imstande, den Zustand der funktionellen Kardiastenose zu beeinflussen. Medikamentöse Sympathicusreizung hat eine Öffnung des Kardiaringes zufolge, Reizung des Sympathicus auf anderem Wege hat nicht denselben Erfolg.

Eine Herabsetzung des Muskeltonus durch Medikamente, die ihren Angriffspunkt an der glatten Muskulatur selbst haben sollen, war in allen Fällen erfolglos. Aus dieser Tatsache, daß keins der Mittel, die sonst imstande sind, Spasmen der glatten Muskulatur zu beseitigen, den Kardiospasmus zu lösen vermag, zieht Böhm den Schluß, daß die funktionelle Kardiastenose nicht auf einem echten Spasmus der Kardiamuskulatur, sondern auf einer Störung der Öffnungsreflexe der in Ruhe stets geschlossenen Kardia beruht.

Weiterhin konnte Böhm ermitteln, daß die Öffnung der Kardia unter psychischem Einfluß steht; der Beweis für diese Annahme wurde erbracht durch Beseitigung der Stenose mit Hilfe der Wachsuggestion und Hypnose.

Nach Böhm ist die Dilatation der Speiseröhre höchstwahrscheinlich nicht primär, sondern eine Folge der Stenose, doch scheint es nicht ausgeschlossen, daß eine Erkrankung der Oesophaguswand, und besonders eine solche von dessen nervösen Plexus, oder des Openchowskyschen Ganglienhaufens die Grundlage für das Leiden bildet. Die Muskulatur des Oesophagus oberhalb der Stenose war bei seinen Fällen funktionstüchtig, was aus der Feststellung tiefer, kräftiger Peristaltik, auch bei hochgradiger Dilatation, bei unter Einfluß von Pilocarpin erfolgter weitgehender Verkürzung und Verengerung des Schlauches einwandfrei hervorgeht.

---

[1]) Rosenheim: Dtsch. med. Wochenschr. 1899, Nr. 45—47.

[2]) Böhm, A.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 136, S. 358. 1921.

Auf Grund seiner Beobachtungen kommt Pal zu der Ansicht, daß dem Erscheinungskomplex des Kardiospasmus, wenngleich er häufig aus einer Ursache hervorgeht, nicht nur eine Erkrankung des Vagus zugrunde liegt. Obzwar in gewissen Fällen Veränderungen im Vagus, die sich anatomisch in Degeneration des Nerven kenntlich machen, den Anlaß zu Kardiospasmus und Speiseröhrenerweiterung abgeben, so möchte Pal doch vor Überwertung des Degenerationsbefundes im Vagus warnen, nachdem der Vagus ebenso beim Tiere wie beim Menschen auch im physiologischen Zustande häufig degenerierte Fasern, darunter oft embryonale Formen, aufweist. Daß der Ausfall der sympathischen oder parasympathischen Innervation den Anlaß zu Funktionsstörungen abgeben kann, ist in Erwägung zu ziehen. Das Überwiegen der Vagusbefunde in den Beobachtungen führt er darauf zurück, daß dieser Nerv einer makro- und mikroskopischen Untersuchung leicht zugänglich ist, während die des Sympathicus sehr schwierig ist und seine Veränderungen noch zu wenig erforscht sind.

Fleiner[1]) stellte die Behauptung auf, daß in Fällen von „sogenanntem" Kardiospasmus der Verschluß überhaupt nicht an der Kardia, sondern weiter unten im Magen zu suchen sei. Die Kardia stehe dabei offen; es handle sich um den Sulcus gastricus, die Magenstraße an der kleinen Kurvatur, die durch einen Krampfzustand von dem übrigen Magen abgesperrt werde. Fleiner bezeichnet diesen Vorgang als obere Magensperre, und begründet seine Auffassung damit, daß die Sonde erst wesentlich tiefer unten, als der Kardia entspricht, ein Hindernis findet, und daß man im Röntgenbild einen langen, pfriemenartigen Fortsatz des Kontrastinhaltes entlang der kleinen Kurvatur findet. Von A. Hirsch wurde die Richtigkeit dieser Auffassung und die Stichhaltigkeit der angeführten Beweise allerdings bestritten und darauf hingewiesen, daß schon vor langer Zeit und zuerst von v. Mikulicz der Kontraktionszustand an der Kardia im Oesophagoskop direkt gesehen wurde, daß ferner Strümpell bei der Sektion eines Patienten, der 10 Jahre lang an schweren Schluckstörungen gelitten hatte, die Kardia und den unterhalb des Zwerchfells gelegenen Teil der Speiseröhre auffallend eng fand.

Nach Sauerbruch und Hacker kommt auch die Kontraktion der Zwerchfellschlinge, welche die Kardia zirkulär umgibt, für die Genese der funktionellen Kardiastenose nicht in Betracht.

Die Störungen des Schluckens hängen beim Kardiospasmus von verschiedenen Momenten ab, vor allem davon, ob nebst dem Kardiospasmus auch eine Dilatation des Oesophagus besteht, weiterhin vom Grad der Dilatation und der Dauer derselben. Das Fassungsvermögen des Speiserohres kann ganz enorme Grade erreichen. Nach Messungen von Strauss und, mittels seiner Meßmethode, durch andere Autoren ist ein Inhalt von bis 2 Liter gefunden worden. Der Druck in der Speiseröhre, welcher nach v. Mikulicz beim Schluckakt unter normalen Verhältnissen etwas geringer ist als der Atmosphärendruck, steigt beim Kardiospasmus in der Regel auf das Doppelte bis Dreifache. Alle Momente, welche schon normalerweise eine Drucksteigerung bewirken, tun dies beim Kardiospasmus in erhöhtem Maße.

Die Peristaltik zeigt eine Erhöhung ihrer Tätigkeit, welche durch den Reiz der liegenbleibenden Speisen gesteigert wird. Es kann durch die letztgenannte Ursache auch zur plötzlichen Umkehrung der Ablaufsrichtung der Peristaltik (Antiperistaltik) kommen (J. Schütze). Die auf- und absteigenden Wellen treten manchmal auch alternierend auf (Kaufmann und Kienböck). Es kommt auch zur Hypertrophie der Oesophagusmuskulatur. Diese vermehrte Arbeitsleistung, durch erhöhte peristaltische Tätigkeit, kann eine Zeit hindurch einen funktionellen Ausgleich bedingen. Dadurch können die Beschwerden ganz oder doch so zurücktreten, daß den Störungen nur wenig Beachtung geschenkt wird. Dieser funktionelle Ausgleich kann auch längere Zeit anhalten; es sind Fälle beobachtet worden, die bis zu 5 Jahren in diesem Zustande verharrten. Meist ist dieses Ausgleichsstadium nur von kurzer Dauer. Geringe äußere Anlässe, physische Erregungen, Affekte, können dazu führen, daß die funktionelle Mehrheit nicht mehr ausreicht, das Hindernis zu überwinden oder, daß es zu einer Erlahmung der überanstrengten Muskulatur kommt. Es folgt Erweiterung und Erschlaffung

[1]) Fleiner, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 22 u. 23.

der Speiseröhre. Durch die Überdehnung des ganzen Organes sowohl in seinen Quer- wie auch Längsschichten hat die Speiseröhre in dem engen, kurzen Mediastinalraum keinen Platz mehr, sie verdrängt die umgebenden Bindegewebsschichten und nimmt einen geschlängelten Verlauf an. Der Zustand der Schlaffheit und Überdehnung kann aber auch schon in einem frühen Stadium eintreten. Um die Ingesten durch den Schluckakt in den Magen zu befördern, reichen die normalen Kräfte nun nicht mehr aus, und jene können nur durch Zuhilfenahme von verschiedenen Manövern in den Magen gebracht werden. Vorzüglich sind zu erwähnen die Erhöhung der Schwerkraftskomponente und die Steigerung des intrathorakalen Druckes. Durch starkes Auffüllen der Speiseröhre mit Flüssigkeit kann nun die Schwerkraft der Ingesta die Verschlußkraft der Kardia überwiegen (Maybaum, Reizenstern u. a.). Die Erhöhung des Intrathorakaldruckes wird meist dadurch erreicht, daß bei tiefer Inspiration ein Verschluß des oberen Oesophagusmundes hervorgerufen wird, durch Zuhilfenahme der Halsmuskulatur, öfters auch durch Zuhilfenahme der Hände (Siever, Meltzer, Einhorn u. a.). Charakteristisch ist, daß feste Bissen öfters leichter geschluckt werden als flüssige. Doch kann bei starker Überdehnung des Speiserohres auch eine Insuffizienz der Kardia eintreten, so daß Flüssigkeit konstant durch sie durchsickert. Die Stagnation der Speisen im Oesophagus vor der Kardia führt mitunter zu ganz mächtigen sackartigen Erweiterungen des unteren Speiseröhrenendes. Die Speisen bleiben nun daselbst lange liegen, und durch die Zersetzung kommt es zu Schleimhautkatarrh und Entzündung, und durch den ausgelösten Reiz kann es reflektorisch zu einer Steigerung des Spasmus an der Kardia kommen (v. Mikulicz).

Die Störungen des Schluckaktes können zeitweilig auftreten oder konstant sein. Thieding unterscheidet 3 Stadien: 1. Dysphagia spasmodica intermittens; plötzlich und zeitweilig auftretendes Nichtschluckenkönnen, sehr wechselnd. An der Kardia besteht Spasmus, oft mit Einbeziehung des unteren Anteiles der Speiseröhre und des oberen Magenanteiles. Der kinetische Anteil der Speiseröhrenmuskulatur ist dabei erhöht. 2. Dysphagia hypertonica permanens; sie kann entweder aus dem ersten Stadium entstehen, oder selbständig entstehen. Das Schlucken ist wesentlich gestört. Dauerkontraktionen der Kardia. Vermehrung der tonischen Muskeltätigkeit. Erweiterung der Speiseröhre. 3. Dysphagia atonica; bildet den Endzustand des ersten und zweiten Stadiums, doch kann sie auch primär entstehen. Speisen gelangen nur langsam in den Magen, da die untere Speiseröhre sackartig erweitert ist und tiefer liegt als die Kardia, die dabei offen sein kann. Keine peristaltische Tätigkeit der Muskulatur. Bei primärem Auftreten fehlt die Muskelhypertrophie.

Durch die Dysphagie werden Schmerzen ausgelöst. Stierlin nimmt an, daß ein gewisser Parallelismus zwischen Spasmus und Schmerz besteht. Nach Payne[1]) werden bei Einwirkung von Druck nur während der Zusammenziehung der Speiseröhre Schmerzen empfunden, bei Dehnung nur während der Erschlaffung des Organs.

Die Schluckstörungen und die dadurch ausgelösten Beschwerden stehen nicht immer im Mittelpunkte des Bildes (Wilk), besonders wenn der Kardiospasmus und die Speiseröhrendilatation mit Erkrankungen anderer Organe gemeinsam oder als deren Folge auftreten. — Eine häufige Kombination des Kardiospasmus mit Ulcus ventriculi konnte Heyrovsky feststellen. Als gemeinsame Ursache sieht er eine Erkrankung des Vagus an. Dabei ist das Ulcus ventriculi nicht an den kardialen Magenteil gebunden (Manell). Eine weitere, nicht seltene Kombination des Kardiospasmus ist die mit Asthma bronchiale nervosum (v. Bergmann, Szöllery, Lindwall). Die gemeinsame Ursache wird in einer erhöhten Vagusfunktion gesehen. Ein Zusammentreffen des Kardiospasmus mit Bradykardie wurde von Heyrovsky, Kaufmann, Kienböck, Schütze u. a. beobachtet. Nicht selten ist auch ein Kardiospasmus bei Carcinom der Speiseröhre zu beobachten. Auch bei Carcinom der Kardia (Palugyay) oder des Magens (Schlesinger) kann ein Spasmus das erste Symptom

[1]) Payne: Journ. of physiol. Bd. 56, 6. 1922.

bilden. Außer der genannten Kombination findet man in der Literatur Erkrankungen anderer Organe neben Kardiospasmus angeführt. Inwieweit dabei eine gemeinsame Ursache anzunehmen oder der Spasmus der Kardia als sekundäre Folge anzusehen ist, ließ sich in den meisten Fällen nicht klären.

Organische Stenosen an der Kardia, bedingt durch Ulcusnarben oder durch Neoplasmen, führen ebenfalls zu Störungen des Schluckens; der Grad der Störung richtet sich naturgemäß nach der Größe der Stenose. Dementsprechend werden entweder nur kleine Bissen oder nur Flüssigkeit durch die Kardia gebracht. In extremen Fällen kann es zur völligen Obliteration kommen. Wenn die Stenose noch so weit durchgängig ist, daß Flüssigkeit passiert, so kann der Fall eintreten, daß die Flüssigkeit die Kardia in konstantem Fluß passiert, und zwar erfolgt dies dann, wenn durch die Starrheit der Wandung eine Insuffizienz des Verschlusses auftritt. Zu einer stärkeren Dilatation des Oesophagus kommt es bei organischer Stenose der Kardia in der Regel nicht.

Das Wiederkauen.

Von

A. Scheunert

Leipzig.

Mit 7 Abbildungen.

Zusammenfassende Darstellungen.

Biedermann, W.: Handb. der vergl. Physiol. Herausgeg. von Winterstein Bd. II. 1911. — Colin, G.: Traité de Physiol. comp. des animaux. 3. Aufl., Bd. I. 1886. — Ellenberger: Handb. der vergl. Physiol. der Haussäugetiere Bd. I. 1884. — Haubner, G. C.: Über die Magenverdauung der Wiederkäuer. Wien: Adam 1837.

A. Einleitung.

Die Funktionen der Wiederkäuermägen und insbesondere der Wiederkauakt selbst hat seit dem Altertum das Interesse der Forscher erregt und deshalb eine häufige Schilderung und Bearbeitung erfahren (Aristoteles, Galen, Faber, Perrault, Peyer, Duverney, Haller, Buffon u. a. m.). Es ist nicht die Aufgabe dieses Werkes, historisch die Entwicklung eines Gebietes darzulegen, doch scheint es von allgemeinerem Interesse, hier wenigstens die Zusammenfassung der älteren Anschauungen wiederzugeben, wie sie am klarsten auf Grund zahlreicher Literaturzitate von A. v. Haller[1]) gegeben worden ist. Es heißt dort:

„. . . Indessen findet doch das wirkliche Wiederkäuen eigentlich beim Hornvieh statt, welches vier Mägen bekommen hat. Bei diesen öfnet sich der Schlund in den ersten Magen die Speise fällt in diesen ersten und andern Magen und der lezzte ist gleichsam ein Anhängsel des erstern.

Doch es zeigt sich von diesem zweeten Magen ein sehr enger Weg in den dritten, welcher von einer Erhabenheit des zweiten Magens gesperrt wird. Und daher nimmt der flüßige Theil, aus eben diesen Ursachen, zwar seinen Weg fort. Da aber dasjenige, was trokken ist, den Durchgang schwer findet, so wird die Speise von der starken Kraft des ersten Magens der sehr merklich muskulöse ist und von den gleich großen Kräften des zweeten durch den Schlund heraufgetrieben, sie kömmt in den Mund zurükke, und dieses ist gleichsam ein natürliches Erbrechen. Das Thier käut sie im Munde zum zweiten male durch, sie wird noch einmal herabgeschlukkt, sie kömmt von neuem in den ersten und zweeten Magen zurükke, und wird in beiden macerirt. Sie steigt noch einmal aufwärts und wird ebenfalls zum dritten, und vierten male herabgeschlukkt: sie wird in einer Menge von Flüßigkeit und so lange macerirt, bis sie durchgängig weich und zu einem Brei geworden, den eine Menge Magensaft durch einander gearbeitet, und bis dieser Brei durch die enge Strasse in den dritten Magen übergehen kann hierinnen wird er zum Theil seines Saftes, oder durch Einsaugung der Gefäße wieder beraubt, und dieses geschicht auch zum Theil vermöge seines Ueberganges in den vierten Magen, wo man diesen Brei nunmehr saftlos findet. Wenigstens ist hier der Brei schon dikker, und beinahe wie ein Teig oder Salbe anzusehen. In diesem dritten Magen aber zerreiben die Blätter, die ihre besondre Bewegung haben, die Speise ferner klein, und überliefern sie dem vierten Magen, welcher weit und dem Menschenmagen ähnlich ist, und auch inwendig seine vorragende Platten hat. In diesem vierten Magen vermischt sich der Brei

[1]) Haller, A. v.: Anfangsgründe der Physiologie. Bd. VI, S. 425, 1756.

weil er sich darinnen wegen des engen Pförtners aufhält mit dem Drüsensafte er gähret vollkommner er wird weich wie ein Brei, und weicher als im ersten, ist aber dennoch grün. Von hier geht er durch den engen Pförtner erst alsdann weiter, wann er vollkommen verdaut ist: denn es helfen die Schliesmuskeln in diesen Thieren die Speise zu verdauen, welche überall um die Magenmündungen, wie Ringe herumgehen, und beim Reize die Mündungen verengern.

Indessen hat die Natur eine artige Anlage für das Getränke gemacht: es ist nämlich eine Furche da welche vom Schlunde in den dritten Magen führt, welche, wenn sie offen ist, das Wasser in den ersten und zweeten Magen lassen kann oder wenn sie sich schliest und verengert, in den dritten leitet. Damit also die im dritten Magen trokkne Speise zu dem Ablaufe in den vierten nicht ungeschikkt werden möge, so läuft das Getränke so oft der erste und zweete Magen voll ist, durch diese Rinne, die nunmehr vollständig da ist, in den dritten Magen ab. Auch Milch und was flüßig ist, läuft auf diesem kürzern Wege zum vierten Magen. Daher findet man an den Lämmern, welche noch gesäugt werden, die ersten Mägen fast leer, und den vierten Magen ganz voll: denn es eilt die Milch dahin. . . ."

Es ist bemerkenswert, daß die hier dargelegten Anschauungen bis in die neueste Zeit wenig Förderung erfahren haben, obwohl mit der Entwicklung der experimentellen Physiologie von der Mitte des vorigen Jahrhunderts an zahlreiche namhafte Forscher sich mit dem Problem beschäftigt haben. Unter diesen sind Flourens und Colin zu nennen, an die sich später Chauveau und Toussaint[1]) anschlossen. Von deutschen Autoren waren es vor allem Haubner, später Harms[2]) und Luchsinger[3]), die die Funktionen der Wiederkäuermägen ausführlich studierten, und weiter hat Ellenberger die zur Erkenntnis der physiologischen Funktionen unerläßlichen anatomischen und histologischen Grundlagen in eingehendster Weise erforscht und physiologische Erklärungen gegeben. Aber alle diese Untersuchungen konnten zu einer vollkommenen Klärung der physiologischen Vorgänge beim Wiederkauakt nicht führen, ebensowenig wie eine Anzahl neuerer Arbeiten, von denen hier die von Foà[4]) und Aggazzotti[5]) erwähnt seien. In neuerer Zeit ist die Bearbeitung des Problems von drei Seiten mit verschiedener Methodik wieder aufgenommen worden. J. Wester[6]), Utrecht, arbeitete vorzugsweise mit der Fistelmethodik an Rindern und Ziegen, indem er, wie es schon Colin tat, große Pansenfisteln anlegte und die Bewegungen nach Einführen der Hand durch das Tastvermögen verfolgte, sowie durch Ballonmethoden registrierte. Er konnte, wie es auch Colin getan hatte, die Bewegungsvorgänge durch Einführen eines elektrischen Beleuchtungsapparates direkt sichtbar machen. Wester hat eine abgerundete Theorie sowohl über die Bewegungsvorgänge als auch über den Wiederkauakt selbst, den Ruktus und den Nahrungstransport gegeben. Zeitlich an zweiter Stelle stehen die Untersuchungen von Czepa und Stigler[7]), die sich der Röntgenmethode bedienten. Sie arbeiteten an Ziegen und haben bisher ihre Ergebnisse über die Bewegungen der Mägen veröffentlicht und weitere Untersuchungen über das Wiederkauen in Aussicht gestellt. Endlich haben Mangold und Klein[8]) eine unabhängige Ergänzung der beiden vorgenannten Bearbeitungen geliefert, indem sie die Innervationsverhältnisse studieren. Sie verfolgten den Verlauf des Vagus und beobachteten

[1]) Toussaint: Arch. de phys. norm. et path. 1875, S. 141.
[2]) Harms: Dtsch. Zeitschr. f. Tiermed. Bd. 3, S. 28. 1876.
[3]) Luchsinger: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 34, S. 295. 1884.
[4]) Foà: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 133, S. 171. 1910.
[5]) Aggazzotti: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 133, S. 201. 1910.
[6]) Wester, J.: Bijdrage tot de vergl. Physiol. van het Digesticapp. Utrecht 1923. — Wester, J.: Die Physiologie und Pathologie der Vormägen beim Rinde. Berlin: Schoetz 1926.
[7]) Czepa u. Stigler: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 212, S. 300. 1926.
[8]) Mangold, E.: Bewegungen und Nerven des Wiederkäuermagens. Vortrag. XII. Intern. Physiol.-Kongr., Stockholm den 5. August 1926. Herr Mangold hatte die große Freundlichkeit, mir eine kurze Zusammenstellung der beobachteten Ergebnisse zu übermitteln, die den diesbezüglichen Darstellungen zugrunde liegt, und für die ich herzlich danke. Die Arbeit von Mangold und Klein erscheint demnächst in Buchform.

an laparotomierten Schafen und Ziegenlämmern einerseits die Spontanbewegungen, andererseits die Erfolge von Reizungen des Vagus und seiner Verzweigungen, sowie die Folgen von Resektionen.

Dank dieser drei Bearbeitungen sind die Kenntnisse über die sehr verwickelten Vorgänge wesentlich gefördert worden, doch sind dabei zugleich alte und neue Schwierigkeiten und Widersprüche herausgehoben worden, zu deren Klärung die noch im Gange befindlichen Arbeiten der genannten Autoren beitragen werden. Eine abschließende Darstellung ist deshalb auch gegenwärtig ebensowenig möglich, wie es früher der Fall war. Dazu kommt, daß die Arbeiten von Czepa und Stigler sowie Mangold und Klein erst nach der Drucklegung dieses Artikels bekannt geworden sind, so daß ihre Ergebnisse nur kurz in der Fahnenkorrektur nachgetragen werden konnten.

B. Bau des Wiederkäuermagens.

Über vergleichend Anatomisches vgl. bei Biedermann.

Der Magen der *Hauswiederkäuer* (Abb. 89) ist, wobei wir uns auf Ellenberger-Baum[1]) stützen, vierteilig und gliedert sich in drei mit stark verhornter und besonderen Bildungen versehener cutaner Schleimhaut[2]) ausgestattete Vormägen: 1. *Pansen*, 2. *Haube* (*Netzmagen*), 3. *Psalter* (*Buchmagen*) und 4. den mit Drüsen führender Schleimhaut aus-

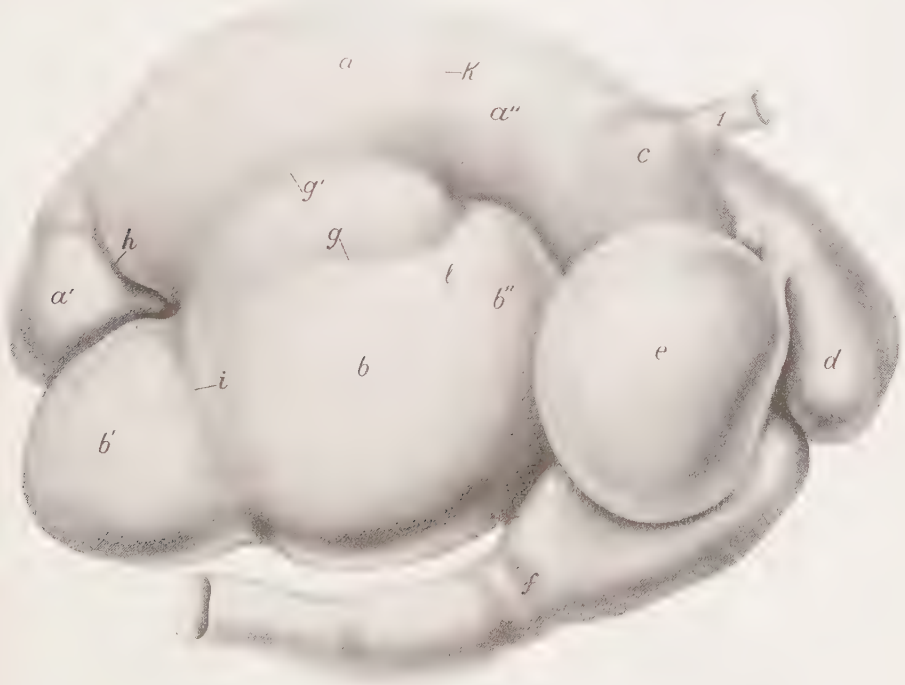


Abb. 89. Magen des Rindes, von der rechten Fläche gesehen. *a* dorsaler Pansensack; *a'* dorsaler Endblindsack; *a''* dorsaler Anfangsblindsack; *b* ventraler Pansensack; *b'* ventraler Endblindsack; *b''* ventraler Anfangsblindsack; *c* gemeinsamer Magenvorhof; *d* Haube; *e* Psalter; *f* Labmagen; *g*, *g'* rechte Längsfurche; *h* dorsale und *i* ventrale rechte caudale Kranzfurche; *k* dorsale und *l* ventrale rechte kraniale Kranzfurche; *1* Ende der Speiseröhre. (Nach Ellenberger und Baum.)

[1]) Ellenberger u. Baum: Anatomie der Haustiere. 16. Aufl. Berlin 1926.
[2]) Ellenbergrr: Handb. d. vergl. mikr. Anat. d. Haustiere. Bd. 3. Berlin 1911.

gekleideten vierten Magen, den *Labmagen*. Die drei Vormägen werden zum Teil als Ausstülpungen des Oesophagus, zum Teil als bezügl. Bau und Schleimhautauskleidung umgewandelte Teile der ursprünglichen Magenanlage angesehen. Obwohl diese Frage noch nicht ganz entschieden ist, scheint doch viel für die Richtigkeit der letzten Auffassung zu sprechen [vgl. bei Erik Müller[1])]. Übrigens ist diese Frage hier von sekundärer Bedeutung.

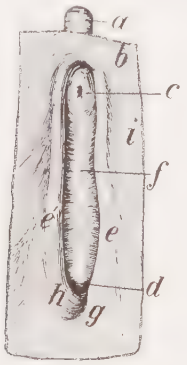


Abb. 90. Speiseröhre des Rindes, von der Höhle der Haube aus gesehen. Die Speiserinne an der rechten Haubenvorhofswand ist in ganzer Ausdehnung sichtbar; sie zeigt nicht die spiralige Drehung, weil nach Abziehen der Schleimhaut die Rinne etwas in die Länge gestreckt worden ist. Die Schleimhaut der Rinne und der Haube ist abgezogen worden, damit die innere Muskelschicht der Wand sichtbar wird. *a* Oesophagus; *b* innere Muskelschicht der Wand des Magenvorhofes; *c* Oesophagusöffnung; *d* Haubenpsalteröffnung; *e* Längsmuskelstrang der starken Lippe; *e'* schwache Lippe der Speiserinne; *e* und *e'* bilden durch einseitiges Umgreifen der Kardia eine der Kardiamuskelschleife anderer Tiere zu vergleichende Muskelschleife; *f* Quermuskelschicht des Speiserinnenbodens; *g* Ende der Muskulatur der starken Lippe, die sich hier umbiegt und das Ende der schwachen Lippe überbrückt; *h* Ende der schwachen Lippe, das sich ebenfalls umbiegt und unter die andere Lippe tritt; *i* innere Muskelschicht der Haube, von innen gesehen; ihre Fasern sind spitzwinklig zur Speiserinne gerichtet und treten zum Teil in die Lippen ein, um dann in diesen in der Längsrichtung zu verlaufen. (Nach Ellenberger und Baum.)

Die Speiseröhre der Wiederkäuer ist ein im Verhältnis zu anderen Pflanzenfressern ziemlich weites Rohr. Ihre Muskulatur besteht ausschließlich aus *quergestreifter* Muskulatur, die sich in geringfügigen, wenig zahlreichen Fasern auf die der Einmündung der Speiseröhre benachbarten Magenwandungen und auch den Speiserinnenboden fortsetzt (Massig). Wester weist darauf hin, daß diese geringen Fasern für *funktionelle Zwecke keine Bedeutung* haben können. Dies geht auch daraus hervor, daß individuelle Unterschiede hierin bestehen und bei Ziegen keine solche Ausstrahlung der quergestreiften Speiseröhrenmuskulatur vorkommt.

Die Speiseröhre mündet in die rechte dorsale Ecke des sog. gemeinsamen Magenvorhofes, der eine kuppelartige Vorwölbung des zweiten und ersten Magens darstellt, die nur undeutlich gegen diese beiden abgesetzt ist. Diesem Vorhof, an dessen Bestehen beim getöteten Tier man nicht zweifeln kann, ist auch eine wichtige physiologische Bedeutung beim Wiederkauen zugeschrieben worden, was aber nach Westers Untersuchungen *nicht der Fall* sein soll. Zweifellos ist dieser Haubenpansenvorhof ein Magenteil, der sich gesondert kontrahieren kann, wie die Feststellungen von Mangold zeigen, der gesonderte dorthin ziehende Ästchen des rechten Bauchvagus nachwies, durch deren Reizung Kontraktion hervorgerufen wurde.

Nach Westers Untersuchungen am lebenden Tier mündet die Speiseröhre in den Netzmagen.

Die Speiseröhre findet ihre Fortsetzung in der sog. *Speiserinne*, die an der Wand des Netzmagens nach unten zieht und in die enge Haubenpsalteröffnung einmündet (Abb. 90). Der Boden dieser von muskulösen Lippen eingefaßten Rinne enthält neben glatter auch etwas quergestreifte Muskulatur, die aus der Oesophaguswand stammt. Die Lippen der Rinne bestehen aus glatter Muskulatur, die mit der *glatten Muskulatur der Vormagenwand* zusammenhängt. Die Lippen umziehen schleifenförmig die Speiseröhrenmündung und bilden bei der Kontraktion, wie Wester bemerkt, rund um die Oesophagusmündung eine schleifenförmige Kappe, die diese Öffnung aber keineswegs völlig abschließt; sie funktionieren also nicht etwa als *Sphincter*. Die Anatomen beschreiben den Verlauf der Rinne an der Haubenpsalterwand spiralig [Abb. 91 (*a—d*)] derart, daß die im Anfang rechts von der Speiseröhrenmündung gelegene rechte Lippe am Ende links von der Haubenpsalteröffnung liegt. Nach Westers Beobachtung am lebenden Tier läuft die Rinne bei leerem Magen senkrecht, bei gefülltem Magen etwas schräg rechts nach unten. Einen spiraligen Verlauf sah er beim lebenden Tiere nicht. Die spaltförmige Öffnung der Rinne ist nach hinten gerichtet. Die Schleimhaut der Haube ist durch netzartig angeordnete Schleimhautleisten ausgezeichnet.

[1]) Müller, E.: Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 3: Ergebn.d. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 23, S. 310. 1921.

Die Haube kommuniziert durch eine weite Öffnung [Abb. 3(*f*)], die durch eine halbmondförmige Falte gebildet wird, mit dem ersten Magen, dem *Pansen*. Dieser ist bei weitem der größte der Vormägen und faßt bei erwachsenen Rindern je nach deren Größe 100—200 l Inhalt. Er stellt einen großen, seitlich abgeplatteten Sack dar, der vorn und oben befestigt, hinten und in der Mitte aber lose in der Bauchhöhle liegt. In der Mitte dieses großen Magens zieht sich, wie man bei inwendiger Betrachtung sehen kann, eine große, sichelförmige Falte hin, die als Pila cranialis, der kraniale Hauptpfeiler des Pansens, von den Anatomen bezeichnet wird. Wester bemerkt hierzu, daß ihre Funktion nicht im Tragen oder Stützen der Magenwand, sondern im *Bewegen des Inhaltes* bestehe, und deshalb der Name Pfeiler wenig geeignet ist. Sie verläuft in einem Winkel von 43° von rechts vorn nach links hinten und strahlt beckenwärts in je einen niedrigen Längspfeiler aus. Die Falte reicht beim Rinde ca. 7 cm in den Pansen hinein und stellt einen muskulösen Wulst dar. Bei der Kontraktion richtet sich nach Wester diese Falte auf und bildet eine senkrechte, harte Scheidewand zwischen nunmehr zwei Säcken, die man ihrer Lage wegen besser als einen vorderen und hinteren, als einen linken und rechten Sack, wie es gebräuchlich ist, bezeichnen sollte. Caudal endet der Pansen blind in zwei durch je eine ringförmige muskulöse Falte abgetrennte Säcke, die man als den dorsalen und ventralen Pansenendsack bezeichnet. Nach Westers Beschreibung verbinden sich die kreisförmigen Falten in der Mitte miteinander und formen eine schief verlaufende, sehr kräftige x-förmige muskulöse Falte mit einer oberen und einer unteren Lippe, die ihrerseits nach vorn mit den Ausläufern der großen Querfalte in Verbindung stehen.

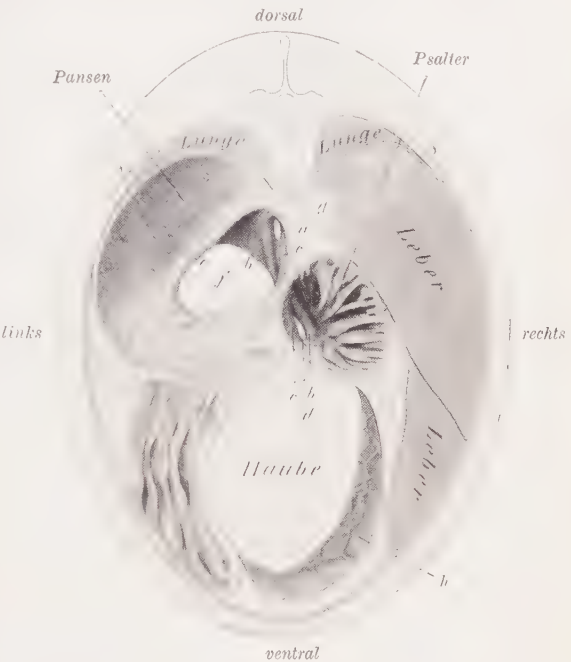


Abb. 91. Querschnitt durch den Rumpf eines Schafes in Höhe der 8. Rippe (Gefrierpräparat); Ansicht von der caudalen Seite. *a* Speiseröhre; *b* Anfangsteil der linken und *b'* Endteil der linken (jetzt rechten) Schlundrinnenlippe; *c* Anfangsteil der rechten und *c'* Endteil der rechten (jetzt linken) Schlundrinnenlippe; *d* Haubenpsalteröffnung; *e* Haubenpansenpfeiler; *f* Pansenhaubenöffnung; *g* V. cava caudalis; *h* Cellulae reticuli. 8, 8 achte Rippe. (Nach Ellenberger und Baum).

Der *dritte Magen* schließt sich, verbunden durch die *Haubenpsalteröffnung*, an die Haubenwand an, die von den Schlundrinnenlippen umzogen wird. Wenn man, worauf wiederum Wester aufmerksam macht, beim lebenden Tier einen Finger in diese Öffnung hineinsteckt, so beobachtet man deutlich die Wirkung eines Sphincters. Dieser Sphincter ist aber nicht etwa identisch mit den Schleimhautlippen, sondern ist in den Psalterhals zu verlegen.

Der *Psalter* (Abb. 92) ist dadurch charakterisiert, daß sich von seinem Dach und seinen Seitenwänden zahlreiche längsgerichtete und verschieden hohe Schleimhautfalten erstrecken, die das Lumen fast vollständig ausfüllen. Frei von diesen Psalterblättern ist nur der ventrale Teil des Psalters, die sog. Psalterbrücke. Diese führt die von 2 Leisten eingefaßte, von der Haubenpsalteröffnung zur Psalterlabmagenöffnung führende Psalterrinne (Abb. 92), die ihrerseits als eine Fortsetzung der Speiserinne und des Oesophagus angesehen werden kann. Wester macht darauf aufmerksam, daß der Psalterhals mit einem scharfen Winkel in den eigentlichen Buchmagen übergeht. Hier sind die Psalterblätter noch nicht so stark entwickelt, und es wird auf diese Weise ein kleiner sackförmiger Raum gebildet, den er als *Vestibulum des Buchmagens* bezeichnet. Dieser Buchmagenvorhof ist bisher noch nicht beschrieben worden. Seine Annahme ist aber nach Wester zum mindesten physiologisch berechtigt, da seine Kontraktion den Inhalt zwischen die Blätter drückt. Zwischen den Psalterblättern und dem Psalterrinnenboden bleibt ein rinnenförmiger Durchgang, durch den man mit dem Finger in den proximalen Labmagenteil vordringen kann. Gegen den Labmagen ist zwar die Psalterwand zu einem

starken, quer verlaufenden Muskelwulst verdickt, der aber kein echter Sphincter ist, so daß ein Abschluß des Buchmagens nach dem Labmagen hin nicht besteht.

Abb. 92. Psalter des Rindes, geöffnet, so daß man Psalterblätter von der Seite sieht. *a* großes, *b* mittleres, *c* kleines, *d* kleinstes Psalterblatt; *e* Hauben-Psalteröffnung; *f* Anfang des Labmagens; *g* Schleimkantfalte an der Psalterlabmagenöffnung; *h* Psalterboden. (Nach Ellenberger und Baum.)

C. Mechanismus der Wiederkäuermägen bei Aufnahme fester Nahrung.

Der eigentliche Wiederkauakt setzt einige Zeit nach der Nahrungsaufnahme ein. Bei dieser wird die Nahrung nur oberflächlich gekaut und in großen Bissen abgeschluckt.

Die scheinbar einfache Frage, wohin hierbei die Bissen gelangen, ist verschieden beantwortet worden. Die eigenartige Anordnung der Speiseröhre läßt es möglich erscheinen, daß diese Bissen in die beiden ersten Mägen oder einen derselben gelangen. Gegen eine Versuchsanstellung, die derart vorgeht, daß eine wiedererkennbare Nahrung gereicht wird, nach dem Abschlucken Tötung und dann sofort eine Betrachtung des Inhalts der Mägen erfolgt, ist der Einwand zu erheben, daß ein Übergang von Inhalt aus einem der beiden ersten Vormägen in den anderen sehr leicht erfolgen kann, und daß postmortale Verschiebungen beim Niederstürzen des Tieres und der Exenteration der Mägen erfolgen können. Hierauf macht schon Colin aufmerksam. Entscheidend werden also vor allem Beobachtungen am lebenden Tiere sein. Colin, der zu diesem Zwecke große Pansenfisteln bei Rindern anlegte und mit dem Arm einging, gibt an, daß die Bissen fester Nahrung, gleichgültig welcher Art, teils in den Pansen, teils in die Haube gelangten. Dies würde mit der früher von Haubner geäußerten und an Schafen mit postmortaler Beobachtung gewonnenen Ansicht und den neuen

Befunden von Censi Mancia[1]) übereinstimmen. Ganz entschieden spricht sich Harms dahin aus, daß nur der Pansen es sei, in den die Bissen gelangten. Steinhauf[2]) fand in meinem Institut sofort nach dem Abschlucken von Hafer und anschließender postmortaler Betrachtung diesen nur im Pansen wieder. Wester hat an der Magenfistelkuh bei der Aufnahme von Gras und Heu die ca. 80 g schweren Bissen über den Netzmagen hinweggehend nur in den Pansen eintreten sehen. Es muß demnach ganz wesentlich auch von der Konsistenz der Bissen abhängig sein, ob auch ein Teil in den Netzmagen gelangt. Daß dies richtig ist, zeigte das Verhalten der dünnbreiigen Wiederkaubissen und von Flüssigkeiten (s. S. 392), die nach Wester in die Haube gelangen. Es bleibt noch dahingestellt, ob sich in dieser Richtung die einzelnen Wiederkäuer ganz gleichmäßig verhalten. Wester betont bezüglich der festen Nahrung weiter, daß auch bei jungen Tieren, bei denen bezüglich des Flüssigkeitstransports Besonderheiten (s. S. 394) bestehen, die feste Nahrung sich wie bei erwachsenen Tieren verhält und in die beiden ersten Mägen gelangt. Czepa und Stigler sahen mit der Röntgenmethode bei Ziegen die Bissen in der Nähe der Kardia liegenbleiben und von dort in die Haube oder den Pansen gleiten, in den sie auch direkt nach dem Verschlucken kommen können. Nach ihnen kann es aber, zumindest bei jungen Tieren, auch vorkommen, daß feste wohlgeformte Bissen aus dem Oesophagus durch die Schlundrinne in Psalter und Labmagen hineinschießen.

a) Die Bewegungen der Vormägen.

Daß die Vormägen sich während des Lebens rhythmisch kontrahieren, ist eine bekannte Tatsache und wird insbesondere bezüglich des Pansens klinisch viel verwertet. Diese Bewegungen bewirken, wie lange bekannt ist, die Durchmischung des Inhaltes und sollten auch nach der bisher gültigen Anschauung bei der Rejektion der Wiederkaubissen entscheidend mitwirken (Colin).

Die Bewegungen des Pansens können durch Auflegen der Hand auf die Bauchwand palpiert und sogar mit den Augen gesehen werden. Die durch die Bewegungen des Inhalts verursachten Geräusche (*Pansengeräusche*) kann man mit dem auf die Bauchwand aufgelegten Ohr deutlich wahrnehmen. Sie werden zum Teil auch durch die bei den Gärungsvorgängen im Pansen aufsteigenden Gasblasen hervorgerufen.

Durch elektrische Reizung irgendeiner Stelle der Magenwand oder Magenschleimhaut wird eine Kontraktion der Magenwand hervorgerufen [Colin, Ellenberger, Marschall[3]), Aggazzotti], ohne daß aber irgendwie koordinierte Bewegungen zustande kommen. Es zeigt sich also hier genau dasselbe Verhalten wie bei den Mägen anderer Tiere. Reizungen der Schleimhaut in der Nähe der Kardia rufen Schluß der Kardia und der Schlundrinnenlippen hervor (Aggazzotti). Direkte Reizung der Haube bewirkte nach Mangold lokale oder anscheinend reflektorisch ausgebreitete Totalkontraktion.

Die Bewegungsformen der Vormägen sind hiernach nicht zu erkennen und auch Beobachtungen am intakten Tiere über Frequenz, Verlauf und Beeinflussung durch Medikamente u. a. [Wolf, Benkendorffer, Poehlmann, Werner, Bolz, Böhme[4])] können darüber keine Klarheit geben.

Die Bewegungen der Haube sind auf Grund der älteren Literatur als energische, ruckartige Kontraktionen beschrieben worden, bei denen ein wellenförmiges Fortschreiten nicht wahrzunehmen ist[5]). Diese Anschauung erfährt durch die röntgenoskopischen Beobachtungen von Czepa und Stigler an

[1]) Mancia, Censi: Riv. di biol. Bd. 3, S. 58. 1921; zitiert nach Ber. d. ges. Physiol. Bd. 7, S. 300. 1921.

[2]) Steinhauf: Inaug.-Dissert. Tierärztl. Hochsch. Berlin 1922.

[3]) Marschall: Dresdner Inaug.-Dissert. Bern 1910.

[4]) Alle Arbeiten Veterinärmed. Diss. Gießen 1910/1912.

[5]) Vgl. z. B. Ellenberger u. Scheunert: Vergl. Physiol. der Haussäugetiere, 1. Aufl. Berlin 1910.

Ziegen eine wesentliche Sicherung. Nach ihnen erfolgt die Kontraktion in *zwei* Abschnitten. Die Haube zieht sich dabei zuerst auf die Größe einer Mandarine zusammen, verharrt in diesem Zustande einen Augenblick und kontrahiert sich dann mit einem zweiten Ruck fast vollständig. Peristaltik war nicht zu sehen. Dem stimmt auch Mangold zu, der im übrigen den Vorgang direkt beobachten konnte. Er ist danach meist zweizeitig. Zuerst erfolgt 1. eine Kontraktion auf ca. $^1/_3$ der Größe mit starker Furchung der Oberfläche. Dann erfolgt 2. eine Erschlaffung bis auf $^2/_3$ der Anfangsgröße und schließlich 3. erneute Kontraktion bis auf $^1/_6$—$^1/_8$ der ursprünglichen Größe. Manchmal erfolgt die Kontraktion auch einzeitig bis zur ersten Kontraktionsgröße.

Wester faßt auf Grund von Tastuntersuchung und graphischer Registrierung den Vorgang anders auf. Er erblickt in jeder Kontraktionsphase eine Folge von zwei Kontraktionswellen, deren erste als peristaltisch, deren zweite als antiperistaltisch gedeutet wird. Bei diesem Kontraktionsablauf über die Haubenwand sollen sich die *Lippen der Schlundrinne stets zuerst* kontrahieren, sie schließen sich dabei gegeneinander und formen eine Kappe über die Speiseröhrenmündung. Dieser Ablauf je einer peristaltischen und antiperistaltischen Welle soll rhythmisch beim Rinde aller 40—60 Sekunden erfolgen. Während der Wiederkauperioden soll hierzu noch eine *dritte* Kontraktionswelle treten, die *vor* dem Aufsteigen jedes Wiederkaubissens abläuft und unmittelbar vor die erste der beiden gewöhnlichen Kontraktionswellen fällt. Sie ist, wie vorausgeschickt sei, beim Ablauf des Wiederkauens nicht unentbehrlich (vgl. S. 391). Man wird zugeben müssen, daß die Westersche Deutung am wenigsten gesichert erscheint und die den alten Anschauungen sich nähernden Schilderungen von Czepa und Stigler und vor allem die von Mangold und Klein den Vorzug verdienen.

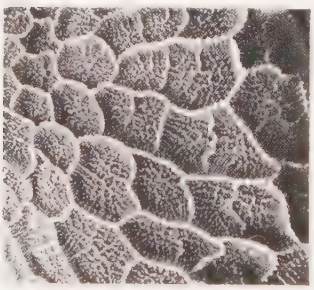


Abb. 93. Ein Stück Schleimhaut aus der Haube des Schafes. (Ellenberger und Baum.)

Die eigenartige Leistenarchitektur der Haubenschleimhaut, die zum Namen Netzmagen geführt hat (Abb. 93), hat wahrscheinlich eine Bedeutung bei der Trennung des Festen vom Flüssigen bei den Kontraktionen. Die Seitenwände der sog. Haubenzellen sind ebenso wie der Boden contractil (Ellenberger), so daß sie bei der Kontraktion zu engeren und höheren Zellen werden.

Die Bewegungen des Pansens sind nach den älteren Untersuchungen im wesentlichen wellenförmiger Art, die, über den Pansen wegstreichend, den Inhalt durchmischen. Da der Pansen (vgl. Abb. 94 und 95) eine gemeinsame Muskulatur besitzt, ist eine sich über den ganzen Pansen erstreckende Peristaltik und auch Gesamtkontraktion möglich. Da weiter die einzelnen Pansensäcke Sondermuskulatur besitzen, müssen sie sich auch für sich kontrahieren können. Diese älteren Beobachtungen finden durch die Befunde von Czepa und Stigler vor dem Röntgenschirm eine wesentliche Klärung. Sie beobachteten: 1. Wurmförmige Wellen, die über die Ränder des Pansenbildes besonders auf der ventralen Seite ablaufen, 2. Zusammenziehung der Pansensäcke, wobei sich die beiden Pansensäcke abwechselnd kontrahieren. Eine gleichzeitige Kontraktion beider Pansensäcke konnte nicht festgestellt werden. Mit den früheren Beobachtern übereinstimmend, zählten sie in der Minute ungefähr 2 Pansenkontraktionen. Zu einer ganz anderen Deutung der Vorgänge kommt Wester. Er sieht auch in den Pansenbewegungen Peristaltik und Antiperistaltik. Danach sollen die Pansenbewegungen mit den Netzmagenbewegungen ursächlich zusammenhängen.

Während die zweite Netzmagenkontraktion noch fortdauert, beginnt in caudaler Richtung eine peristaltische Welle über die Pansenwand und seine inneren Falten zu verlaufen. Der Verlauf dieser Welle ist von WESTER genau beobachtet und beschrieben worden. Er führt zunächst zu einer Teilung des Pansens in einen vorderen und hinteren Teil durch Ausspannung der großen inneren Querfalte (Pila cranialis der Anatomen), dann zu einer Verengerung des dorsalen, bei gleichzeitiger Erschlaffung des ventralen Sackes. Dann geht die Welle auf diesen über und führt zu seiner Verengerung unter Erschlaffung des dorsalen Sackes. Hierauf kehrt die Welle als Antiperistaltik zurück, wobei sie den umgekehrten Weg nimmt. Zum Anfangspunkt zurückgekehrt, folgen zwei neue nach einer Pause von einigen Sekunden.

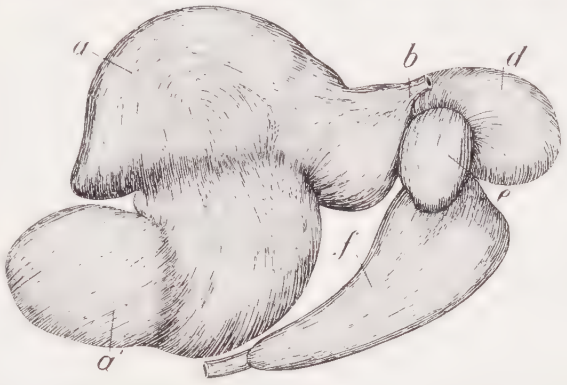


Abb. 94. Verlauf der Muskelfasern des äußeren Blattes der oberflächlichen (Längsfaser-) Schicht am Wiederkäuermagen (rechte Seite). *a* dorsaler und *a'* ventraler Pansensack; *b* Kardia; *d* Haube; *e* Psalter; *f* Labmagen. (Nach ELLENBERGER und BAUM.)

Es ist bemerkenswert, daß sich dieser Bewegungsablauf *ununterbrochen während des ganzen Lebens* des Tieres (mit Ausnahme der ersten Wochen, wo es nur Milch trinkt) ganz regelmäßig aller 40—60 Sekunden wiederholen soll.

Die Bewegungen des Psalters sind früher (ELLENBERGER) als sehr träge, langsam und wenig merklich beschrieben worden, wobei er sich in seiner Totalität oder in Wellenform kontrahiert. CZEPA und STIGLER konnten am Röntgenbild keine Psalterbewegungen erkennen, sahen aber bei postmortaler Betrachtung oberflächlich peristaltische Wellen ablaufen. Nach WESTER handelt es sich bei den Psalterbewegungen ebenfalls wieder um von der Speiserinnenmuskulatur aus- und auf die Psaltermuskulatur übergehende Peristaltik. Durch Registrierung stellte er fest, daß sich der Psalterhals, dann das Vestibulum und schließlich der Körper mit der Psalterbrücke kontrahieren. Auch hier glaubte er eine zurücklaufende Welle feststellen zu können.

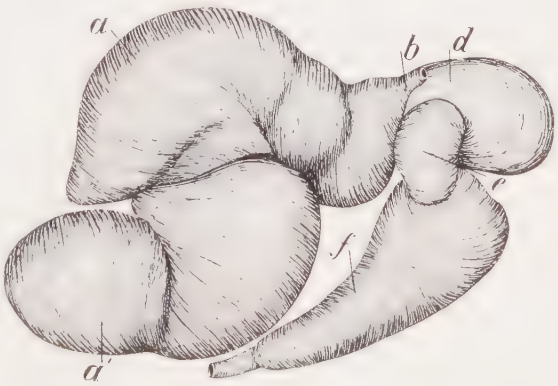


Abb. 95. Verlauf der Muskelfasern der tiefen (Kreisfaser-) Schicht am Wiederkäuermagen (rechte Seite). *a* dorsaler und *a'* ventraler Pansensack; *b* Kardia; *d* Haube; *e* Psalter; *f* Labmagen. (Nach ELLENBERGER und BAUM.)

Wenn die antiperistaltische Welle des Pansens zurückkommt, schließt sich eine nochmalige, und zwar weniger kräftige, aber anhaltendere Kontraktion des Psalters an, nach der die Psalterbrücke kräftig gegen den Inhalt gedrückt ist. Nach Ablauf der Kontraktion soll der Psalter plötzlich erschlaffen.

Wester erblickt in den rhythmischen Bewegungen der drei Vormägen einen *einheitlichen Bewegungsvorgang*, der von der *Speiserinne ausgeht und in Peristaltik und Antiperistaltik besteht.* Der Verlauf dieses Vorganges stimmt zwar mit der Anordnung der Muskulatur der Wiederkäuermägen überein, steht aber *nicht in Einklang mit den älteren Anschauungen* und den Beobachtungen von Czepa und Stigler sowie Mangold und Klein, die keinen dauernden zeitlichen Zusammenhang zwischen- Hauben und Pansenbewegungen fanden.

Die *Bewegungen des Labmagens* entsprechen denen des Magens von Hund und Mensch. Czepa und Stigler sahen im Röntgenbild eine deutliche Magenblase und energische Antrumperistaltik. Das Vorhandensein einer *Antralfurche* sahen Marschall sowie Mangold und Klein.

Die physiologische Bedeutung dieser Bewegungen wird sich aus den folgenden Abschnitten ergeben. Jetzt sei nur darauf hingewiesen, daß Netzmagen- und Pansenbewegungen ein Hin- und Herfluten von Inhalt, insbesondere Flüssigkeit, zwischen beiden Mägen bewirken. Wester betont, daß der Inhalt der Haube beim lebenden Rind, wie man sich bei einem Pansenfisteltier durch Einführung der Hand überzeugen kann, stets *sehr dünnflüssig* sei. Dieser wird nach oben gehoben und in den vordersten Teil des Pansens gedrückt. Die peristaltische Welle, die über den Pansen verläuft, drückt die im oralen Pansenteil befindlichen Futtermassen nach den caudalen Säcken. Daß hierbei der Füllungsgrad des Pansens eine große Rolle spielt, ist klar. Die Pansenbewegungen bringen dann eine rasche und vorzügliche Durchmischung zustande, so daß z. B. schon wenige Minuten nach der Aufnahme von Hafer dieser in einzelnen Körnern fast im ganzen Panseninhalt zu finden ist, wie wir bei den Versuchen von Steinhauf sahen. Über die Art der Anfüllung des Pansens und die Bewegungen der Futtermassen (eine Schichtung wie in den einhöhligen Mägen findet nicht statt) in ihm hatten schon frühere Autoren, z. B. Haubner und Colin, Angaben gemacht. Irgendwelche Gesetzmäßigkeiten bestehen in dieser Richtung aber nicht (Ellenberger und Scheunert, Wester). Es hängt, wie Czepa und Stigler zeigen konnten, lediglich von der jeweiligen Bewegungsphase der Vormägen ab, welchen weiteren Weg die in den Magen gelangten Bissen nehmen. Der wesentliche Erfolg der Pansenbewegungen ist also die *Durchmischung* und neben ihr die Entleerung.

b) Der Wiederkauakt.

Der *Wiederkauakt* selbst tritt in verschiedenen langen Zwischenräumen nach der Nahrungsaufnahme ein. Ellenberger gibt für das Schaf 20—45, für das Rind 30—70 Minuten als Durchschnitt an. Diese Zeiten sind aber durchaus nicht feststehend und hängen von der *Beschaffenheit* und *Menge* des Panseninhalts ab (vgl. S. 393). Ebenso variabel ist die Dauer der dann folgenden Wiederkauperioden, die unter gewöhnlichen Fütterungsverhältnissen bei Rindern und Schafen ca. 40—50 Minuten währt. Dann folgt wieder eine verschieden lange Ruhepause, worauf wieder eine Wiederkauperiode folgt usf. Nach Ellenberger werden bei Heu- und Strohfütterung 6—8 solche Wiederkauperioden beobachtet, die 6—7 Stunden des Tages in Anspruch nehmen. Die Tiere befinden sich während des Aktes selbst in einem Zustand behaglicher Ruhe und kauen mit maschineller Regelmäßigkeit die Wiederkaubissen in sehr sorgfältiger Weise (ohne Mitwirkung der Submaxillarsekretion) mit 35—50 (Rind), 50—60 (Schaf) Kieferschlägen durch und schlucken sie wieder ab.

Der eigentliche Wiederkauakt zerfällt also in das Aufsteigen der Wiederkaubissen, das Kauen und das Abschlucken.

Das Aufsteigen des Bissens ist der dunkelste Vorgang hierbei und in der verschiedensten Weise erklärt worden.

Charakteristisch sind die hierbei zu beobachtenden *äußeren Erscheinungen*: Zunächst beobachtet man eine tiefe Inspiration, der ein kurzes Anhalten des Atems bei festgestelltem Zwerchfell und geschlossener Glottis folgt. Hierauf erfolgt eine Kontraktion der Bauchmuskeln und leichte Flankenbewegung mit folgender Exspiration, wobei ein dumpfer Ton hörbar ist. Man beobachtet, daß das Tier Kopf und Hals streckt und nunmehr mit großer Geschwindigkeit ein Bissen aufwärts steigt, wie eine Wellenbewegung an der Drosselrinne deutlich kennzeichnet. Die Kaubewegungen setzen sofort ein, gleichzeitig sieht man an der Drosselrinne eine oder zwei kleine Wellenbewegungen zurücklaufen. Diese werden nach allgemeiner Ansicht durch zuviel nach oben gebrachte Flüssigkeit bewirkt.

Über die *inneren Vorgänge* bei Bildung und Aufsteigen des Wiederkaubissens sind verschiedene Theorien aufgestellt worden, die zum großen Teil widerlegt oder angezweifelt worden sind. Haubner und Colin haben die alten Theorien u. a. ausführlich kritisiert und nachgeprüft und nicht bestätigen können. Colin hat nun auf Grund von Versuchen eine Theorie aufgestellt, die, wenn auch in manchen Punkten nicht überzeugend, doch bis in die Gegenwart häufig als gültig angesehen worden ist. Nach Colin wird der Wiederkauakt durch eine rhythmische Tätigkeit des Magens verursacht, und zwar von dessen oralem Teil, der dem *Haubenpansenvorhof* entspricht (er spricht von zwei Teilen, dem Infundibulum oesophagienne und dem Vestibule mérycique). Diese sollen nach einem Versuch, der allerdings nach operativer Lösung der Verbindung mit dem Zwerchfell und der Milz angestellt worden ist, sich rhythmisch kontrahieren, Inhalt ansaugen und entweder in den Pansen zurück oder in den Oesophagus entleeren. Diese Tätigkeit geht aber nicht mit erheblichen Druckveränderungen im Innern des Magens einher, da ein Manometer dort keine nennenswerte Veränderung anzeigt. Unterstützend wirken nach Colin das Zwerchfell und die Bauchpresse. Die Ausschaltung des Zwerchfells (Durchschneidung der Nn. phrenici) verhinderte das Wiederkauen nicht, wie schon Flourens zeigte und Colin erneut bewies. Die Bedeutung der Bauchmuskulatur konnte er aus methodischen Gründen nicht erhärten. Die große Bedeutung des Pansens geht auch nach Colin daraus hervor, daß Lähmung desselben das Wiederkauen unmöglich macht.

In ganz anderer Richtung bewegt sich eine von Chauveau aufgestellte und von Toussaint[1]) durch Versuche belegte Theorie. Diese nimmt an, daß das Aufsteigen der Wiederkaubissen kein Hinaufschleudern, sondern ein *Ansaugen* sei, hervorgerufen durch den *negativen Druck im Thorax*, der auf den Oesophagus wirkt.

In neuerer Zeit haben sich Foà und Aggazzotti (zitiert auf S. 380) experimentell an Schafen mit der letzteren Theorie beschäftigt, dabei aber auch einige allgemein wichtige Punkte erörtert. Foà kritisiert die Toussaintschen Kurven und erzielte Wiederkauen auch bei geöffnetem Thorax; weiter führt er gegen die Aspirationstheorie auch das schon von Colin angeführte Argument ins Treffen, daß Wiederkauen trotz Tracheotomie stattfindet. Er gibt als Ursache der Rejektion insbesondere Zwerchfellkontraktion, Bauchpresse und Magenkontraktion an. Die nach der Aufnahme der Bissen in den Oesophagus erfolgende Aufwärtsbewegung wird meist als Antiperistaltik erklärt. Foà konnte aber eine solche *nicht* feststellen. Bedenklich muß aber bei den Untersuchungen dieser Autoren die recht komplizierte Versuchsanordnung, bei der die Tiere auf dem Rücken lagen, stimmen. Was hierdurch infolge von Verlagerungen der komplizierten gefüllten dünnwandigen Magensäcke veranlaßt werden kann, ist nicht vorauszusehen.

Endlich sei noch auf die alte Angabe von Haubner hingewiesen, nach der der *Haube* eine wichtige Rolle durch Anpressen des Inhaltes gegen die Kardia zugewiesen wird. Diese Ansicht ist schon früher von anderen Autoren geäußert worden, und man wird zugeben müssen, daß sie durchaus verständlich erscheint.

[1]) Toussaint: Arch. de phys. norm. et path. 1875, S. 141.

Alles in allem geben die bisher geschilderten Theorien keineswegs befriedigende Lösungen. Hieraus erklärt es sich, daß in den gebräuchlichen Lehrbüchern und Darstellungen über das Wiederkauen Unsicherheit und keine Einheitlichkeit herrscht.

Eine neue Beleuchtung der Sachlage ist nun wiederum durch Wester erfolgt, der erstmalig seit Colin wieder auch an großen Wiederkäuern und mit der großen Pansenfistel arbeitete, die sowohl ein Betrachten von innen als auch manuelle Untersuchung und Anwendung von Registrierapparaten erlaubt. Die Tiere standen dabei aufrecht und verhielten sich wie normale Tiere.

Wester stellte zunächst durch sorgfältige Untersuchung der Druckschwankungen im Thorax, dem Oesophagus, in der Bauchhöhle und im Magen fest, daß keinesfalls die inspiratorische Erniedrigung des intrathorakalen Drucks das Aufsteigen der Wiederkaubissen verursachen kann, obwohl hierdurch auch der Druck im Oesophagus erniedrigt wird. Die Druckdifferenz zwischen Oesophagus und Pansen beträgt günstigstenfalls $\pm$ 30 mm Hg. Hierdurch kann das Aufnehmen oder Rückwärtstreiben eines Bissens von ca. 100 ccm nicht bewirkt werden. Bezüglich der Muskelwirkung des Pansens konnte er direkt durch die große Pansenfistel beobachten, daß, wenn er durch mechanische Reizung der Speiserinne Wiederkauen hervorrief, sowohl der dorsale Teil der Haube und der sog. Magenvorhof als auch der Pansen sich durchaus passiv verhielten. Der tiefer gelegene Teil der Haube kontrahierte sich allerdings durch solchen mechanischen Reiz und preßte den Inhalt nach oben. Durch diese Kontraktion, die der zweiten gewöhnlichen regelmäßigen Kontraktion (vgl. S. 386) vorausgeht, wird Schluß der Schlundrinnenlippen und Bildung einer Kappe über der Oesophagusmündung bewirkt, so daß also Wiederkaubissen nicht eintreten können. Die Netzmagenkontraktion verschließt also die Speiseröhre. Der Wiederkaubissen steigt erst nach Ablauf dieser Kontraktion, wie W. stets bei jedem Wiederkaubissen beobachtete, nach oben. Die Nichtbeteiligung von Hauben- und Pansenkontraktion wird auch durch die schon klinisch feststellbare Tatsache erhärtet, daß palpable Pansenkontraktionen erst nach Aufsteigen des Bissens auftreten, ferner dadurch, daß man durch Atropinsulfat bei einem wiederkauenden Rind die Vormagenbewegungen für einige Minuten stillegen kann, ohne daß das Wiederkauen sistiert. Die Ansichten von Colin und Haubner können also nicht zutreffen.

Der Vormageninhalt kann danach nicht in die Speiseröhre hinaufgepreßt werden, er wird vielmehr *angesogen*, aber nicht durch den negativen Druck vom Thorax aus, wie Chauveau und Toussaint meinten, sondern, wie Wester findet, durch eine *Kontraktion der Längsmuskulatur der Speiseröhre*, die dabei verkürzt wird. Der Vorgang kann durch die Magenfistel sichtbar gemacht werden, ebenso sind die Speiseröhrenkontraktionen mit dem Finger fühlbar und auch registrierbar. Gleichzeitig mit dem Vorziehen der Speiseröhre öffnet sich ihr unterster Teil infolge eines weiteren wichtigen Vorganges. Dieser Teil des Oesophagus wird von einer Schleife der Zwerchfellmuskulatur umschlossen. Wenn sich nun vor dem Aufziehen des Wiederkaubissens das Zwerchfell im Inspirationszustand feststellt, erschlafft diese Muskelschleife und gibt dem gleichzeitig erfolgenden Zuge des kontrahierenden Oesophagus nach. Dadurch bildet sich ein *trichterförmiger Zugang* zum Oesophagus. Hierdurch wird ein *kleiner luftleerer Raum* geschaffen, in den nunmehr der flüssige Inhalt eingesogen wird. Bei einer gewissen Füllung schließt sich die Kardia. Der Wiederkaubissen ist geformt und wird nun durch die Antiperistaltik in den Mund transportiert. Das überschüssige Wasser wird sogleich beim Durchgang durch den Pharynx wieder abgeschluckt, der feste Rest wird wiedergekaut, dann abgeschluckt, und das Spiel beginnt von neuem.

Danach ist die *Formung des Bissens in die Speiseröhrenmündung* zu verlegen, wie schon die Colinschen Ausführungen andeuteten. Als falsch und endgültig widerlegt kann auch die Ansicht von Flourens und Haubner angesehen werden, nach der die Schlundrinnenlippen bei der Formung der Wiederkaubissen entscheidend mitwirken sollen. Schon Colin und Harms zeigten, daß nach Vernähen der Lippen Wiederkauen dennoch möglich war.

Das *Aufsteigen des Wiederkaubissens* erscheint somit als ein koordinierter Ablauf zahlreicher Bewegungen, der als Reflex aufzufassen ist. Es laufen dabei ab: Kontraktion der Haube, Kontraktion des Zwerchfells, Schluß der Glottis, Öffnung des Oesophagus, Kontraktion der Längsmuskulatur des Oesophagus, Erschlaffen des die Oesophagusmündung umschließenden Muskelwulstes des Zwerchfells. *Zweifellos bietet die* Westersche *Theorie noch mancherlei Schwierigkeiten dar.* Zu den einzelnen Punkten ist nach Wester noch folgendes zu bemerken:

Die dem Aufsteigen der Bissen vorausgehende *Netzmagenkontraktion* ist zwar nicht unentbehrlich, muß aber als Hilfsmittel zum Heranschaffen von Inhalt in die Nähe der Oesophagusmündung angesehen werden.

Die *Zwerchfellkontraktion* ist nicht unentbehrlich (Flourens, Colin, Wester). Nach Phrenicusdurchschneidung beginnt das Aufsteigen des Bissens immer mehr dem *Erbrechen ähnlich* zu werden, was sich durch die verstärkte Mitwirkung der Bauchmuskulatur bemerkbar macht. Durch sie werden die Mägen und damit deren Inhalt dem der Kontraktion des Oesophagus nachfolgenden Zwerchfell nachgedrückt, so daß bei der Oesophagusöffnung Inhalt zum Eintreten in der Nähe ist. Dementsprechend liegt die Bedeutung der Zwerchfellkontraktion nicht etwa in der Erzeugung von Unterdruck im Thorax, sondern im Festhalten der Oesophagusmündung gegenüber dem Zug bei der Längskontraktion des Oesophagus. Es geht somit auch das Feststellen des Zwerchfells dieser Kontraktion zeitlich vorauf, wie Wester graphisch zeigte.

Mit der Zwerchfellkontraktion erfolgt reflektorisch der *Glottisschluß*, dessen Bedeutung im Verhindern des Entleerens von Nahrungsteilen in die Trachea zu erblicken ist.

Die *Bauchpresse* ist entgegen der früheren Ansicht ebenfalls nicht beim Wiederkauen unentbehrlich. Der Druck in der Bauchhöhle zeigt im Momente des Aufsteigens des Wiederkaubissens keine Erhöhung. Nur bei gelähmtem Zwerchfell tritt die Bauchpresse mithelfend ein.

Kauen und Abschlingen. *Das Kauen des aufgestiegenen Bissens* erfolgt in sehr sorgfältiger Weise. Bei der gleichzeitig erfolgenden erneuten Einspeichelung wirken die Submaxillardrüsen *nicht* mit. Im Anschluß hieran erfolgt das Abschlingen. Es wirft sich nun die viel diskutierte Streitfrage auf, wohin diese abgeschluckten Wiederkaubissen gelangen. Die älteren Ansichten hierüber sind von Colin und Ellenberger kurz zusammengefaßt worden. Im Grunde genommen handelt es sich dabei immer nur um die Frage, ob die abgeschluckten Bissen wieder in *die beiden ersten Vormägen* zurückgelangen, oder *ob sie ganz oder teilweise unter Benutzung der Schlundrinne* ihren Weg nach der Haubenpsalteröffnung nehmen und direkt in den dritten Magen gelangen. Diese Ansicht hat zuerst Flourens mit einigen Versuchen an Fisteltieren zu beweisen versucht, aber schon Haubner hat diese sehr scharf kritisiert und ihre Beweiskraft abgelehnt. Colin hat sie nachgeprüft und *niemals* beim Magenfisteltier eine derartige Benutzung der Schlundrinne feststellen können. Er gibt an, daß sie in den Netzmagen oder in den Pansen gelangen. Harms, der die Schlundrinne zuheftete, hat sich für den Pansen ausgesprochen, und auch bei eigenen Versuchen mit Steinhauf konnte an zahlreichen Tieren mit der Methode der postmortalen Betrachtung dargelegt werden, daß die abgeschluckten Wiederkaubissen nicht in den Psalter gelangen[1]).

Es spricht also alles für die Richtigkeit der alten, schon von A. v. Haller vertretenen Ansicht. Da nun aber die Schlundrinne wenigstens für den direkten Flüssigkeitstransport von verschiedenen Autoren verantwortlich gemacht worden

[1]) Scheunert: Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 1510. — Steinhauf: Zitiert auf S. 385.

ist, ist auch ihre Mitwirkung beim Abschlucken des Wiederkaubissens, von dem man eine dünnbreiige Beschaffenheit annehmen kann, vielfach für möglich gehalten worden, wenigstens derart, daß man annahm, daß feste Anteile in die beiden ersten Vormägen fallen, flüssige gut durchgekaute Teile aber zum Psalter geleitet werden (Ellenberger, Foà). Diese Ansicht ist deshalb z. B. auch in den früheren Auflagen unseres Lehrbuches (Ellenberger u. Scheunert) angeführt. Die Frage ist nunmehr durch Wester an seinen Pansenfisteltieren erneut geprüft worden. Auch er sah *keinen Transport durch die Schlundrinne*, sondern gibt an, daß die Bissen den üblichen Weg nehmen und in die Haube gelangen. Nach ihren röntgenoskopischen Untersuchungen nehmen Czepa und Stigler an, daß bei *jungen* Tieren, bei denen besondere Verhältnisse bezüglich der Schlundrinnenfunktion bestehen (vgl. S. 394), verschluckte Bariumkapseln direkt in Psalter und Labmagen gelangen können.

Gegen die Schlundrinnenhypothese sprechen auch vergleichend-anatomische Befunde. Beim Lama z. B. hat die Schlundrinne nur eine vollentwickelte Lippe, so daß die Formung eines Rohres durch sie nicht möglich ist (vgl. Colin und Diskussion bei Biedermann).

c) Übertritt des Inhalts der beiden ersten Vormägen in den dritten Magen.

Damit verbleibt für den Transport des Inhalts von Pansen und Haube nach dem dritten Magen nur der direkte Weg durch die Haubenpsalteröffnung ohne Vermittlung der Speiserinne. Es liegt auf der Hand, daß dieser Weg von allen Autoren ins Auge gefaßt worden ist, die die Schlundrinnentheorie ablehnten, und es ist lange bekannt und eine weitverbreitete Erfahrung, daß feinzerkleinerte Nahrung (Mehl usw.), ohne wiedergekaut zu werden, diesen Weg nehmen kann. Welche Muskelwirkungen aber den Übertritt bewirken und regeln, ist bisher Hypothese gewesen, die stets aber davon ausging, daß ein *Hineinpressen* durch Haubenkontraktionen oder Pansenkontraktionen stattfinden solle.

Eine experimentelle Bearbeitung hat wiederum Wester gegeben.

Wester geht von der Beobachtung an der Pansenfistelkuh aus, daß die Haube stets mit dünnflüssigem Inhalt gefüllt ist, dessen Niveau so hoch steht, daß die Haubenpsalteröffnung stets unter ihm liegt. Es müßte also der flüssige Haubeninhalt stets abfließen, zumal, wie Wester sich durch manuelle Untersuchung überzeugte, besonders bei alten Tieren mit großen, schlaffen Mägen, der Buchmagenhals häufig offen steht. Es muß also die Haubenpsalteröffnung auf andere Weise verschlossen sein. Dieser Verschluß erfolgt nach Wester dadurch, daß der Psalter sich meist in einem mehr oder minder starken Kontraktionszustand befindet, in dessen Auswirkung die *Psalterbrücke gegen den Inhalt des Magens* gedrückt ist, so daß dadurch der Durchgang durch den Psalter versperrt ist. Erst im Augenblick der plötzlichen Erschlaffung (S. 387, die übrigens Mangold und Klein nicht sahen) strömt die Flüssigkeit ein. Dieses Offenstehen währt bis zum Eintritt der nächsten Psalterkontraktion. Doch ist auch in dieser Zeitspanne der Zugang nicht immer gangbar, denn er wird gelegentlich der inzwischen ablaufenden regulären Netzmagenkontraktionen dadurch unterbrochen, daß sich die Lippen der Schlundrinne und der Psalterhals kontrahieren und die Haubenpsalteröffnung verschließen. Nach Wester geht dieser Übertritt vor allem im großen Maßstabe während des Wiederkauens vor sich, denn dann öffnen und schließen sich die Schlundrinnenlippen und der Psalterhals dreimal in der Minute gegenüber zweimal. Beim Wiederkauen wird auch gelegentlich der ersten Netzmagenkontraktion die Längsmuskulatur am Boden der Schlundrinne kontrahiert und der erschlaffte Buchmagenvorhof und der Sphincter nach oben gezogen. Es handelt sich also um einen recht komplizierten Vorgang, bei dem aber, im Gegensatz zu den älteren Ansichten, *keine*

Druckwirkung auf den Inhalt der Haube ausgeübt wird. Vielmehr erblickt Wester hierin eher eine *Saugwirkung* des Psalters durch seine plötzliche Erschlaffung. Hiergegen wenden Czepa und Stigler mit Recht ein, daß die weichen Wände des erschlaffenden Psalters überhaupt keine Saugwirkung auszuüben vermögen. Der von Wester geschilderte Zusammenhang zwischen Entleerungsmechanismus der Haube und Wiederkauakt steht nicht im Einklang mit unseren Beobachtungen (Steinhauf). Es kann eine ganze Wiederkauperiode vergehen, ohne daß ein deutlicher Übertritt von Inhalt in den Labmagen erfolgt (vgl. unten). Bei einem Schafe Steinhaufs mit Labmagenfistel, aus der die Psalterlabmagenentleerungen in unregelmäßigen Schüben heraustraten, unterblieb während des Wiederkauens dieser Ausfluß, so daß wir entgegen Wester die Ansicht gewannen, daß gerade während dieses Aktes ein Übertritt aus den proximalen in die distalen Mägen ausgeschlossen sei. Diese Punkte bedürfen also noch der Aufklärung.

Die Weiterbewegung des Inhalts durch den Psalter ist zuerst eingehend von Ellenberger[1]) diskutiert worden. Wester bestätigt, daß der flüssige Anteil direkt durch die Psalterrinne in den Labmagen fließt, der gleichzeitig eingetretene und feinzerkleinerte aber von den Buchmagenblättern aufgefangen wird. Es wird dann dieser feste Inhalt durch Kontraktion des Psaltervorhofs mit großer Kraft zwischen die Blätter gedrückt. Peristaltische Bewegung der Psalterwand treibt ihn labmagenwärts. Hierbei verhalten sich die Psalterblätter aber *passiv*, greift man sie nämlich mit den Fingern an, so fühlt man nicht die mindeste Muskelbewegung. Eine Zerreibung des Inhalts durch sie soll also, entgegen der älteren Ansicht (vgl. Ellenberger), nicht stattfinden. Ihre Muskulatur hat offenbar nur den Zweck, sie zu spannen und zu steifen. Im übrigen scheinen die Verhältnisse beim Flüssigkeitsdurchtritt durch den Psalter doch noch anders zu liegen. Czepa und Stigler sahen im Röntgenbild auch die Psalternischen gefüllt werden, so daß also nicht allein die Rinne als Weg bevorzugt wird. Diese Autoren sahen auch Flüssigkeit im Psalter verweilen, so daß also auch ein Verschluß des Psalters gegen den Labmagen bestehen muß.

Auf Grund der Untersuchungen von Steinhauf und mir[2]) an Schafen sind für die Entleerung des Inhalts der beiden ersten Vormägen aber auch *noch andere Bedingungen als die motorische Funktion der Magenabschnitte* maßgebend. Der Inhalt muß auch die richtige Beschaffenheit haben, denn es ist ganz auffallend, daß im Psalter stets nur ganz fein zerkleinerter Inhalt zu treffen, also ein Übertritt irgendwie noch unzerkleinerter Nahrungsbestandteile ausgeschlossen ist. Der Haube muß also auch noch die Funktion eines Trennungsapparates von Zerkleinertem und Grobem zukommen; denn es finden sich im Haubeninhalt auch gröbere Futtermassen, ja er ist bezüglich seines Zerkleinerungsgrades meist nicht von dem des Pansens zu unterscheiden. Nach den Untersuchungen von Steinhauf sind die *Menge*, der *Wassergehalt* und der *Zerkleinerungsgrad* des Inhalts des Pansens für die Übertrittsmöglichkeit maßgebend. Ist der Inhalt zu trocken, an Menge zu gering oder zu grob, so findet kein Eintritt in den Pansen statt, auch dann nicht, wenn schon ausgiebiges Wiederkauen stattgefunden hat. Andererseits kann reichlicher Übergang auch ganz ohne Wiederkauen stattfinden.

D. Flüssigkeitstransport.

Für den Flüssigkeitstransport ist schon von den alten Autoren die Schlundrinne in Anspruch genommen worden. Flourens führte an Fisteltieren Versuche

[1]) Ellenberger: Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 7, S. 16. 1880.
[2]) Steinhauf: Zitiert auf S. 385. — Schleunert: Zitiert auf S. 391.

aus, die diese Ansicht stützten. Colin spricht sich derart aus, daß der größte Teil der aufgenommenen Flüssigkeit in den Pansen und die Haube gelange, aber aus letzterer sogleich etwas in den Psalter und den Labmagen weiterfließe. Längs der Schlundrinne sah er nur eine sehr geringe Menge in diese beiden letzten Mägen gelangen. Viele Versuche hat man angestellt, den Flüssigkeitsweg durch gefärbtes Wasser zu ermitteln; man gelangte dabei zu ganz verschiedenen Ergebnissen, bald war die Flüssigkeit nur in den beiden vordersten, bald in allen vier Mägen (z. B. Haubner). Völtz[1]) fand mit ähnlicher Methodik bei drei Versuchen, daß 99% der Flüssigkeit in Pansen und Haube, höchstens 1% in den Labmagen gelangen. Meist hat man sich mit der Erklärung geholfen, daß kleine Schlucke längs der Schlundrinne verlaufen, große in Pansen und Haube gelangen.

Wester sah bei den Magenfistelkühen das Wasser *unabhängig von der Schluckgröße* ebenso wie den Speichel in *den Netzmagen gelangen*. Das entspricht dem, was schon Colin beobachtete, der dann aber weiter sah, daß nach Füllung der Haube sowie auch bei den Kontraktionen derselben die Flüssigkeit über die Scheidewand zwischen Pansen und Haube hinweg in den Pansen gelangt und sich dort mit dem Inhalt vermischt. Dieser Vorgang ist von großer physiologischer Bedeutung.

Westers Untersuchungen geben eine Aufklärung für die Unstimmigkeit in den älteren Ergebnissen. Es besteht nämlich ein *Unterschied* zwischen *jungen* und *alten* Tieren. Bei *Saugkälbern*, bei denen die Vormägen noch nicht ausgebildet sind, *formt sich auf Grund eines Reflexes die Schlundrinne tatsächlich zu einem Rohr*, welches die beim Schlucken stoßweise ankommende Milch direkt nach dem Labmagen führt. Mit fortschreitendem Wachstum entwickeln sich die Vormägen schnell, während die Schlundrinne zurückbleibt und sich bald nicht mehr schließen kann. Dann tritt auch immer mehr von der aufgenommenen Milch in die Vormägen ein. Beim erwachsenen Tiere atrophieren die Lippen der Schlundrinne, und der erwähnte Reflex verschwindet immer mehr. Selbst nach maximaler Kontraktion durch Pilocarpin vermag bei ihnen die Schlundrinne Flüssigkeit nicht mehr zu leiten, alles fällt in die Haube. Wohl aber bestehen individuelle Unterschiede bezüglich der Dauer der Übergangsperiode, bis der Reflex ganz erloschen ist; vielleicht bleibt er auch teilweise bei älteren Tieren erhalten. Hierdurch würden sich nach Wester die Unstimmigkeiten zwischen den Autoren erklären. Die Befunde von Czepa und Stigler stimmen hiermit überein. Bei ihnen tranken die alten Tiere in die beiden ersten Vormägen, manchmal gelangte auch Flüssigkeit in den Psalter. Somit erscheint die Frage des Flüssigkeitstransports geklärt.

Es muß aber darauf hingewiesen werden, daß der dauernd durch die Sekretion der Parotiden und ventralen Backendrüsen in erheblichen Mengen gelieferte *Speichel*, der für die Neutralisation der Gärungssäuren und für die Verdünnung und Volumvermehrung des Panseninhalts von größter Wichtigkeit ist (vgl. S. 397), nach dem Pansen gebracht werden muß. Im übrigen ist nach unserer Ansicht der Weitertransport getrunkener Flüssigkeit *ebenfalls vom Füllungsgrad* und *Flüssigkeitsgehalt des Pansens abhängig*. Ist dieser ziemlich leer und trocken, so wird die getrunkene, aus dem Netzmagen herübergedrückte Flüssigkeit in ihm zurückgehalten, und der Weitertransport kann gar nicht oder nur unbedeutend erfolgen; ist der Pansen wohl gefüllt mit Inhalt richtiger Konsistenz, so findet rascher Abtransport der Flüssigkeit statt.

[1]) Völtz: Zeitschr. f. Spiritusindustrie 1914.

E. Der Ructus.

Ein zum Leben der Wiederkäuer notwendiger Akt ist die Entleerung der sich bei den Pansengärungen ansammelnden Gase mit Hilfe des Ructus. Über die Tätigkeit der Vormägen bei diesem Vorgang ist bisher so gut wie nichts bekannt gewesen. Wester hat die Frage eingehend studiert und dabei zunächst die allen früheren Untersuchungen entgangene, zum Teil [Wild[1])] bestrittene Tatsache festgestellt, daß der Ructus ganz regelmäßig erfolgt und mit der rhythmischen Tätigkeit der Vormägen zusammenhängt. Wester stellte durch direkte Beobachtung am Pansenfisteltier fest, daß, wenn bei der über den Pansen verlaufenden peristaltischen Welle (S. 387) die große Querplatte maximal kontrahiert und der vorderste Teil der Magenwand dadurch gespannt ist, die Schlundrinne sich öffnet und auch der Oesophagus Neigung zur Öffnung zeigt. In der Regel kommt aber hierbei keine wirkliche Öffnung zustande, diese erfolgt aber stets, wenn die *antiperistaltische* Welle die Kontraktion des gleichen Magenteiles bewirkt. Dann öffnet sich die Schlundrinne und auch der Oesophagus. Dieser schließt sich darauf sofort, und man beobachtet dann meist ein Geräusch, verbunden mit Entleeren von Gasen. Er macht darauf aufmerksam, daß dieser Vorgang sich ganz regelmäßig entsprechend dem Rhythmus der Magenkontraktion wiederholt, wobei natürlich die Deutlichkeit des Ructus von der Gasmenge im Pansen abhängig ist. Hierdurch erklärte sich, daß er manchmal nicht wahrgenommen wird und von früheren Beobachtern deshalb Unregelmäßigkeit des Ructus gefolgert worden ist. Die *Bauchpresse* hat hierbei auch keine aktive Rolle zu spielen. Wester glaubt, daß die zu beobachtende Bauchmuskelkontraktion mehr die Aufgabe hat, die durch den Ructus bewirkte Volumverminderung zu kompensieren.

F. Innervation.

Über die Innervation der Wiederkäuermägen war bisher wenig bekannt [Hartung[2]), Ellenberger[3]), Marschall]. Durch Reizversuche kam Ellenberger zu dem Schluß, daß der Nervus vagus der motorische Nerv ist und der Nervus sympathicus als Hemmungsnerv funktioniert. Außerdem besitzen die Mägen Automatie. Reizung des Nervus vagus ergibt Kontraktion der Mägen, die aber erst bei starken Strömen deutlich wird, wie Wester betont. Aggazzotti fand beim Schaf bei Reizung des peripheren Vagusstumpfes Schluß der Kardia.

Grundlegende Untersuchungen haben in neuester Zeit Mangold und Klein ausgeführt. Der anatomische Verlauf des Vagus ist danach individuell recht verschieden, aber stets so, daß der rechte ventrale und der linke dorsale abdominale Vagusstamm sowohl aus dem rechten wie aus dem linken Halsvagus Fasern erhalten. Es besteht also stets eine partielle Kreuzung, so daß bei Durchschneidung des rechten oder linken Halsvagus keine irgendwie typischen Störungen auftreten. Atrophien von Magenteilen, wie sie früher gelegentlich beschrieben worden sind, treten auch nach Monaten nicht auf.

Reizung des Halsvagus rechts oder links führt zu Kontraktionen von Haube, Pansen und Labmagen, wobei rechtsseitige Reizung stärkere Wirkungen bedingt.

Reizung des *linken* Bauchvagusstammes unterhalb des Zwerchfells bedingt Kontraktionen von Pansen, Haubenpansenvorhof und teilweiser Haubenkontraktion. Reizung des *rechten* entsprechenden Stammes ruft *keine* Pansenkontraktionen, aber Kontraktion der Haube des Haubenpansenvorhofs und des Labmagens hervor. Die gleichen Autoren haben dann die einzelnen Äste des rechten Vagus verfolgt. Vom rechten Bauchvagus ziehen einzelne Äste zur Haube, einer zur Haube und Haubenpansenvorhof gemeinsam und ein Ast zu letzterem allein. Ein Hauptast zieht über den Psalter zum Labmagen und einzelne Äste zum Labmagen. Durch Reizungen werden Kontraktionen der einzelnen Teile ausgelöst.

Sehr interessante Befunde ergaben *Durchschneidungsversuche*. Die intraabdominale Durchschneidung des linken dorsalen Vagusstammes, der fast ausschließlich den Pansen versorgt, führt zu keiner erheblichen Störung. Die Tiere bleiben beliebig lange am Leben, kauen wieder, nur der Pansen ist etwas atonisch. Die Durchschneidung des rechten ventralen Bauchstammes führt dagegen durch Atonie des Labmagens und Pylorusstenose unbedingt spätestens nach 40 Tagen durch Inanition bei enormer Labmagendilatation und leerem Darm zum Tode. Die Pansenbewegungen, von denen Peri- und Antiperistaltik deutlich durch die Bauchwand sichtbar sind, sind gesteigert. Das Wiederkauen kann unvollkommen zurückkehren, sein Ausfall ist aber nicht für den letalen Ausgang verantwortlich zu machen, da dieser auch beim Sauglamm eintritt. Partielle einseitige oder beiderseitige Durchschneidungen haben je nach ihrem Umfang entsprechende Folgen. Entscheidend für den Ausgang ist das Auftreten von Stenosen (des Pylorus oder der Haubenpsalteröffnung), die auf Überwiegen einer constrictorischen Sphincterinnervation durch Sympathicusfasern zurückgeführt werden

[1]) Wild: Dissert. Gießen 1913.
[2]) Hartung: Dissert. Gießen 1858.
[3]) Ellenberger: Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 8, S. 166, 1882 u. Bd. 9, S. 128. 1883.

dürften. Weiter zeigen die Versuche, daß der linke Bauchvagusstamm in keiner Weise den Ausfall von Ästen des rechten vikariierend ausgleichen kann.

Alle Autoren sind sich darüber einig, daß es durch Vagusreizung *nicht* gelingt, das Wiederkauen hervorzurufen (vgl. auch Foà). In diesem Zusammenhange ist bemerkenswert, daß Wester nach Lähmung des Parasympathicus durch Atropin nach einigen Minuten Stillstehen der Vormägen beobachtete. Der Oesophagus hingegen blieb intakt. Er kontrahierte sich, wenn das Tier wiederkaute, schneller und unregelmäßiger als normal. Danach scheint der Vagus auf das Wiederkauen einen hemmenden und regelnden Einfluß auszuüben. Durch Pilocarpin trat eine tetanische Kontraktion der Vormägen auf.

Über die nervösen Bahnen und Zentren, die von den beim Wiederkauakt beteiligten Reflexen in Anspruch genommen werden, ist nichts bekannt. Es gelingt durch *mechanische Reizung* der Netzmagenschleimhaut, der Schlundrinne und des Psalterhalses, verstärkte Magenkontraktionen und auch Wiederkauen hervorzurufen (Wester). Anderseits gelingt es, durch *Druck auf die Psalterbrücke*, die Vormagenbewegung zu hemmen und zum Stillstand zu bringen. Wester gibt an, daß man durch Melken oder Streichen am Euter das Wiederkauen gelegentlich hervorrufen kann. Das gleiche gelang Luxinger bei Ziegen durch Druck auf den Pansen oder Ausdehnung desselben durch Wasser, Foà bei Schafen durch Bespritzen der Pansenschleimhaut mit einen Strahl kalten Wassers.

Foà fand, daß die Querdurchtrennung des Oesophagus nicht die auf das Wiederaufsteigen des Wiederkaubissens folgenden Kau- und Schluckbewegungen hindert. Das gleiche wird man von dem schon obenerwähnten Schluß der Glottis annehmen dürfen.

Von Wichtigkeit ist die Frage des *Einflusses des Willens*. Es ist bekannt, daß ein wiederkauendes Tier ohne weiteres das Wiederkauen willkürlich unterdrücken kann. Dies tritt z. B. beim Erschrecken ein. Hat sich das Tier beruhigt, so setzt das Wiederkauen wieder von neuem ein. Foà gibt an, daß die Reihe der reflektorischen Akte, aus denen das Wiederkauen besteht, wenn sie einmal angefangen haben, der Willkür entzogen sind, daß sie aber nicht beginnen können, solange die cerebrale Hemmung besteht.

Das Einsetzen des Wiederkauens dürfte nach allgemeiner Ansicht *unwillkürlich* erfolgen. Doch hält es Wester für möglich, daß die erste Wiederkaubewegung psychisch hervorgerufen werden kann. Er beobachtete nämlich, daß, wenn man bei einer Magenfistelkuh mit der Hand das Eindringen von Inhalt bei der Wiederkaukontraktion in die Speiseröhre hemmt, das Tier dann sofort nochmals, ja sogar zweimal Inhalt aufzuziehen versucht. Dies muß dann *willkürlich* sein. Die erste Wiederkaubewegung wird stets zum Beginn einer Kontraktionsperiode bewirkt. Ihr geht stets ein Abschlucken von Speichel voraus.

Alles spricht dafür, daß der das Wiederkauen hervorrufende Reiz *mechanischer Art* und in der Beschaffenheit des Inhalts zu erblicken ist. Es läßt sich nämlich, wie Steinhauf zeigte, durch die Art des aufgenommenen Futters der Eintritt des Wiederkauens beeinflussen. Nach einer Mahlzeit rauhen Heus tritt dasselbe bei Schafen nach wenigen Minuten ein, während nach einer Breimahlzeit Stunden vergehen können, ehe die erste Wiederkauperiode einsetzt. Auch Barboni[1]) hat ähnliche Ergebnisse gehabt. Es gelingt auch, wenn man über eine mehrstündige Beobachtungsdauer hinweg das regelmäßige Eintreten der Wiederkauperioden zeitlich ermittelt hat und somit weiß, wann die nächste Periode erfolgen muß, deren Eintritt durch Verfütterung dünnflüssiger Suppen und breiartiger Nahrung zu verhindern, durch Fütterung von Heu aber früher hervorzurufen.

G. Bedeutung des Wiederkauens.

Der *eigentliche Wiederkauakt ist lebenswichtig*. Verhindert man ein Tier auf die Dauer am Wiederkauen, so geht es zugrunde. Seine *Bedeutung* liegt zunächst in der *Zerkleinerung* und erneuten Einspeichelung der Nahrung, wodurch

[1]) Barboni, C.: Ann. di fac. di med. e chir. (Perugia) Bd. 27, Ser. 5, S. 133. 1922; zitiert nach Ber. d. ges. Physiol. Bd. 26, S. 269. 1924.

die an sich grobe, schlecht schlingbare, schwer verdauliche Nahrung zum Eintritt und für die Verarbeitung in den dritten und in den vierten Magen vorbereitet wird. *Ohne das Wiederkauen kann somit ein ordnungsgemäßer Übertritt der Nahrung nicht erfolgen.* Andererseits aber ist das Wiederkauen allein auch nicht entscheidend hierfür. Daneben ist nach eigenen Beobachtungen unbedingt notwendig, die *Dauersekretion der Parotiden und ventralen Backendrüsen der Wiederkäuer*, die ständig dem Vormagen große Mengen von Speichel zuführt, die den Inhalt verdünnen und vermehren, also die abtransportierte Flüssigkeit ersetzen und weiter auch (der Parotidenspeichel ist nach unseren Untersuchungen eine fast reine Natriumbicarbonat-Lösung) den Vormageninhalt neutralisieren [Zuntz und Markoff[1]); vgl. S. 394]. Verhindert man den Zutritt der Dauersekretion zu den Vormägen durch Querdurchschneidung des Oesophagus, oder leitet man nur durch beiderseitige Parotisfisteln den Parotidenspeichel ab, so verarmt der Panseninhalt an Wasser, trocknet ein, wird fest, und das Tier geht zugrunde, auch dann, wenn dem Tiere genügend Trinkwasser zur Verfügung steht (Colin). *Der Aufenthalt in den Vormägen mit den eingeschobenen Wiederkauperioden und der erwähnten Dauersekretion ist also als eine fortgesetzte Mundverdauung aufzufassen.*

[1]) Markoff: Biochem. Zeitschr. Bd. 57, S. 1. 1913.

Die Magenbewegungen.

Von

Philipp Klee

München.

Mit 13 Abbildungen.

Zusammenfassende Darstellungen.

1. v. Bergmann u. Katsch: Die Erkrankungen des Magens, in Handb. d. inn. Med. (Mohr-Staehelin) III. Bd. 1. Teil. 1926. — 2. Cannon: The mechanical factors of digestion. London: Arnold 1911. — 3. Cohnheim, O.: Physiologie der Verdauung und Aufsaugung. Nagels Handb. d. Physiol. Bd. II, 1. 1906. — 4. Dietlen: Ergebnisse des medizinischen Röntgenverfahrens für die Physiologie, 2. Teil. Ergebn. d. Physiol. Bd. 13. 1913. — 5. Groedel: Die Magenbewegungen. Hamburg: Graefe & Sillem 1912. — 6. Krehl: Pathologische Physiologie. Leipzig: Vogel 1923. — 7. Magnus, R.: Die Bewegungen des Verdauungsrohres. Tigerstedts Handb. d. physiol. Methodik 1907. — 8. Magnus: Die Bewegungen des Verdauungskanals. Ergebn. d. Physiol. Bd. 7. 1908. — 9. Müller, L. R.: Die Lebensnerven. Berlin: Julius Springer 1924. — 10. Starling: Überblick über den gegenwärtigen Stand der Kenntnisse über die Bewegungen und die Innervation des Verdauungskanals. Ergebn. d. Physiol. Bd. 2, S. 446. 1902.

Röntgenologische Literatur: Assmann: Klinische Röntgendiagnostik. Leipzig: Vogel 1924. — v. Bergmann: Röntgenuntersuchung des Magens, in Kraus-Brugsch Bd. V. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1921. — Forsell: Über die Beziehungen der Röntgenbilder des Magens zu seinem anatomischen Bau. Hamburg: Gräfe & Sillem 1913. — Groedel: Lehrbuch und Atlas der Röntgendiagnostik. München: Lehmann 1924. — Holzknecht u. Jonas: Die Röntgenuntersuchung des Magens und ihre diagnostischen Ergebnisse. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 4, S. 455. 1909. — Rieder-Rosenthal: Lehrbuch der Röntgenkunde Bd. I. — Kaestle: Die Röntgenuntersuchung des Magens. Leipzig: Barth 1913 u. 1922. — Schlesinger, E.: Die Röntgendiagnostik der Magendarmkrankheiten. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1922. — Stierlin: Klinische Röntgendiagnostik des Verdauungskanals. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1916.

In diesem Abschnitt sollen alle Verrichtungen der Magenmuskulatur besprochen werden, die der Aufnahme, mechanischen Durchmischung und der Entleerung der Nahrung dienen. Hierher gehören außer den grobsichtbaren Kontraktionen auch die Schwankungen der Spannung des Magenmuskels, somit die Änderungen der Magenform, und die Vorgänge, die sich in der Schleimhautmuskulatur abspielen.

Ältere physiologische Darstellungen der Magenmotorik stützten sich im wesentlichen auf *Tierversuche*. Durch die Forschungen der Röntgenuntersucher wurde es möglich, den *menschlichen* Magen zum Ausgangspunkt der Besprechung zu wählen.

I. Die Aufnahme der Nahrung in den Magen.

1. Die Füllung des menschlichen Magens.

Der leere menschliche Magen stellt einen eng kontrahierten Muskelschlauch dar, dessen Innenwände dicht aneinanderliegen. Im Röntgenbilde sichtbar ist nur der kardianahe Teil, der beim stehenden und sitzenden Menschen eine mehr oder weniger große Gasfüllung zeigt, die aus verschluckter Luft besteht. Sie wird von den Röntgenologen als *Magengasblase* bezeichnet. Offenbar ist der Druck, den die Magenmuskulatur hier ausübt, nicht derartig, daß er die Luft reflektorisch durch die Kardia nach außen treiben kann.

Die Füllung des Magens beschrieben 1909 Holzknecht und Jonas[1]) folgendermaßen: Läßt man den Patienten während der Durchleuchtung Wismutaufschwemmung trinken oder die Riedersche Wismutspeise essen, so treten die Ingesta zunächst an der medialen Seite der Gasblase in den Magen ein, sammeln sich dann unterhalb der Gasblase in Form eines Trichters im oberen Teile der Pars media, um schließlich langsam nach unten zu fließen, den nachkommenden Speisen den Weg eröffnend. Sie sammeln sich sodann am tiefsten Punkt des Magens, dem caudalen Pol, in Form eines Halbmondes an. Das Niveau dieses Halbmondes wird immer höher, schließlich wird die kleine Kurvatur erreicht, worauf sich der hakenförmige Magen in Form einer U-förmig gekrümmten Röhre in zwei Schenkeln füllt, einem linksgelegenen, der Pars media entsprechend, und einem rechtsgelegenen, der Pars pylorica. Wird die Füllung weiter fortgesetzt, so tritt der caudale Pol nicht wesentlich tiefer, die Dehnung des Magens erfolgt nicht mehr nach der Länge, sondern nur nach der Breite. Ein Unterschied im Füllungsvorgang bei verschiedener Konsistenz der Speisen [Bräuning[2])] besteht dabei nicht (Abb. 96).

Im wesentlichen deckt sich diese Darstellung mit unserer heutigen Auffassung. Groedel[3]), Dietlen[4]), Kaestle[5]), Stierlin[6]), Assmann[7]) äußern sich in ähnlicher Weise.

Der geschilderte Füllungsvorgang zeigt, daß der Magenmuskel den eindringenden ersten Speisemengen einen Widerstand entgegensetzt, der allmählich überwunden wird. Dieser Widerstand ist bei verschiedenen Menschen verschieden groß. Die Überwindung des Muskelwiderstandes erfolgt durch den Mageninhalt (s. unten). Der abdominale Druck, der der Füllung des Magens entgegenwirkt, wird durch einen über den Splanchnicus laufenden Reflex, der die Bauchmuskulatur zur Erschlaffung bringt, herabgesetzt [Kelling[8]), O. Bruns[9])]. Die Schwerkraft der Speisen scheint bei dem Entfaltungsvorgang mitzuwirken. Es ist möglich, daß schon durch das Schlucken die Spannung des Magenmuskels herabgesetzt wird [Cannons Beobachtungen an Katzen[10])].

[1]) Holzknecht u. Jonas: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 4. 1909.
[2]) Bräuning: Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 14.
[3]) Groedel, F. M.: Magenbewegungen. Hamburg: Lucas Gräfe & Sillem 1912, sowie Röntgendiagnostik. München: Lehmann 1924.
[4]) Dietlen: Asher-Spiro, Ergebn. d. Physiol. Bd. 13. 1913.
[5]) Kaestle: Röntgenuntersuchung des Magens, in Rieder-Rosenthal: Röntgenkunde. Leipzig: Barth 1913.
[6]) Stierlin: Klinische Röntgendiagnostik. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1916.
[7]) Assmann: Röntgendiagnostik. Leipzig: Vogel 1924.
[8]) Kelling: Volkmanns klin. Vortr., Inn. Med. Nr. 144. 1895; Zeitschr. f. Biol. Bd. 44, S. 160. 1903.
[9]) Bruns, O.: Reflektorische Bauchmuskelerschlaffung usw. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 23, S. 654.
[10]) Cannon: The mechanical factors of digestion. London: E. Arnold 1911.

Beim Menschen ist es aber schwer zu beweisen. Denkbar ist auch, daß die sog. Appetitreflexe den Magen motorisch empfangsbereit machen, ebenso wie sie die Sekretion anregen.

Die Frage der *Druckregelung* im Magen hat seit Ducceschi[1]), Moritz[2]), Sick[3]), Kelling[4]) oft zu Untersuchungen angeregt. Kelling stellte am Hunde fest, daß der Magendruck nach Ablauf einer bestimmten Zeit von dem Grade der Magenfüllung unabhängig wurde. Er fand beim Hund bei 240 und bei 460 ccm Inhalt einen Druck von 7,6 bzw. 7,0 cm Wasser, also kaum einen Unterschied. Sick und Tedesco[3]) arbeiteten an isolierten, in Ringer überlebenden Katzenmägen. Sie fanden, daß der Druck im Fundusteil des Magens nach Aufblähung eines Ballons im Verlauf von Sekunden bis Minuten zur ursprünglichen Höhe absank. Sie lehnen ab, daß es sich hierbei um eine Äußerung der Nachdehnung handle. In tiefer Narkose (Kelling) und bei Erstickung des überlebenden Magens durch Aufhören der Sauerstoffzufuhr (Sick) trat dieser schnelle Druckausgleich nicht ein. Grützner und A. Müller[5]) erklärten die Fähigkeit des Magens, sein Volumen ohne Änderung des Innendrucks zu verschieben, mit einer Umlagerung der Muskelfasern.

Abb. 96. Beginn der Magenfüllung. (Nach Lüdin.)

In neuerer Zeit hat O. Bruns[6]) die Frage wieder aufgenommen und Erweiterungsversuche am menschlichen Magen gemacht. Er registrierte den Druck manometrisch mittels eines Ureterenkatheters, an dessen einem Ende eine Condomblase montiert war. Die Manometerausschläge wurden auf dem Kymographion kurvenmäßig verzeichnet. Wurde mit einem zweiten Katheter Luft in den Magen geblasen, so folgte einem anfänglichen Druckanstieg rasch ein Druckabfall, lange bevor das ganze Luftquantum in den Magen eingeflossen war. Die letzten Luftmengen flossen also bereits bei langsam fallenden Druck in den Magen. Die Feststellung ist bemerkenswert und schließt sich gut an die Röntgenbeobachtungen an. Die Höhe des anfänglichen Druckanstiegs hing von der Schnelligkeit ab, mit der die Magenfüllung erfolgte. Bei langsamem Essen ging die Erweiterung des Magens ohne nennenswerte Steigerung des Innendruckes vor sich. Es zeigte sich ferner, daß der Druck im Magen nicht ganz zur Ausgangshöhe zurückkehrte, sondern auf einer bestimmten Höhe blieb, daß also die Muskulatur eine gleichmäßige Umspannung des Inhalts ausführte. In Tierversuchen wies weiterhin

[1]) Ducceschi: Arch. per le scienze med. Bd. 21, S. 121. 1897 (zit. nach Magnus).
[2]) Moritz: Zeitschr. f. Biol. Bd. 32, S. 313. 1895.
[3]) Sick u. Tedesco: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 92. 1908.
[4]) Kelling: Zitiert auf S. 399.
[5]) Müller, A.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 116, S. 252. 1906.
[6]) Bruns, O.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 131, S. 70. 1919.

O. Bruns[1]) nach, daß auch die Bauchmuskulatur bei der Magenfüllung reflektorisch erschlafft, so daß eine Erhöhung des intraperitonealen Druckes nicht zustande kommt. Dieser Entspannungsreflex der Bauchmuskulatur ließ sich nach Einblasen von Luft in die freie Bauchhöhle nicht hervorrufen. Der Reflex wird durch Resektion der Vagi nicht beeinflußt, bleibt aber aus nach Resektion der Nn. splanchnici.

Alle diese Beobachtungen weisen darauf hin, daß bereits bei der Füllung des Magens komplizierte Reflexvorgänge in Tätigkeit treten, soweit es sich nicht um Erscheinungen der Dehnbarkeit bzw. der Elastizität handelt.

2. Der gefüllte Magen.

Hat der normale Magen einen bestimmten Füllungsgrad erreicht, so tritt die endgültige Form des Magenschattens hervor. Die beiden Schenkel des gebogenen Magens zeigen im Röntgenbild des *stehenden* Menschen einen annähernd gleichmäßig breiten Schatten, der in dem bedeutend stärker belasteten, kürzeren distalen Schenkel oft etwas schmaler erscheint als in dem höheren proximalen Teil. Dieses Schattenbild des Magens kann nur dadurch zustandekommen, daß der Magenmuskel seinen Inhalt mit einer gleichmäßigen Spannung umfaßt. Nimmt die Füllung zu, paßt sich die Magenmuskulatur der neuen Inhaltsmenge an, ohne daß der Magenschatten eine andere Form gewinnt. Stiller[2]) hat die Eigenschaft des Magens, seinen Inhalt mit bestimmtem Druck zu umspannen, als *peristolische Funktion* bezeichnet. Die Bezeichnung ist heute noch in der Klinik üblich. Durch diese Peristole wird die Berührung der Speisen mit der Magenschleimhaut bis hoch hinauf zur Kardia gewährleistet. Eine wichtige Rolle spielt sie bei der Entleerung des Magens. Groedel[3]) hat sich eingehend mit der peristolischen Funktion des Magens beschäftigt.

Die Einstellung auf den Füllungsgrad findet sich auch bei anderen glattmuskeligen Hohlorganen, und es erhebt sich die Frage, in welchen Beziehungen die Peristole des Magens zu den Muskelfunktionen steht, die wir als *Muskeltonus* bezeichnen. Auf die grundlegenden Untersuchungen über den Tonus der glatten Muskulatur von Bethe, Noyons und v. Uexküll u. a. kann hier nicht eingegangen werden. Es sei auf die Darstellung Riessers in diesem Handbuch[4]) verwiesen. Bekanntlich ist der glatte Muskel niederer Tiere nicht nur der Verkürzung und der Verlängerung fähig, sondern auch der Sperrung, d. h. er besitzt die Eigenschaft, bei jeder Länge einem Widerstand ohne Ermüdung und ohne meßbaren Energieverbrauch das Gleichgewicht zu halten. Die Änderung der Sperrung, die genaue Anpassung an die Größe des Widerstandes, ist bei den glatten Muskeln höherer Tiere als Reflexfunktion aufzufassen, die an die Funktionsfähigkeit nervöser Organe gebunden ist (Riesser). Es liegt nahe, die hier gewonnenen Anschauungen auf den Magenmuskel zu beziehen. Und es besteht kein zwingender Grund, in der peristolischen Funktion des Klinikers etwas anderes zu sehen als eine Äußerung dieser für den glatten Muskel allgemein gültigen Regeln. Weder die Feststellung, daß der vago- und splanchnicotomierte Magen noch peristolische Funktion zeigt, noch die Beobachtung, daß der kranke ektatische oder der atonische geschädigte Magen noch fähig ist, seinen Inhalt zu entleeren, wie Groedel anführt, widersprechen dieser Anschauung, es sei denn, daß man unter Muskeltonus klinisch und physiologisch verschiedene Dinge

[1]) Bruns, O.: Zitiert auf S. 399.
[2]) Stiller: Berl. Klin. Wochenschr. 1899 Nr. 36, S. 787.
[3]) Groedel: Zitiert auf S. 399 und Verhandl. d. dtsch. Röntgenges. Bd. 16. 1925.
[4]) Riesser: Der Muskeltonus, in Handb. d. norm. u. pathol. Physiol. Bd. VIII, 1. Hälfte, S. 192.

versteht. O. Kestner[1]) hat neuerdings versucht, auf Grund der Tonusgesetze sämtliche motorische Magenfunktionen zu erklären (s. unten).

Der Eintritt der Speisen erfolgt bei der Magenfüllung zuerst an dem obersten Teil der kleinen Kurvatur. Darin sind fast alle Untersucher einig. Der weitere Weg, vor allem der Weg, den flüssige Speisen nehmen, ist oft und mit widersprechenden Ergebnissen untersucht worden. Groedel[2]) vertritt noch heute den Standpunkt, daß der Eintritt der Speisen über die Waldeyersche *Magenstraße* erfolge, daß auf gefüllten Magen genommene Flüssigkeit auf dieser Straße zum caudalen Pol fließe, und daß feste Speisen sich auf ihr in den Mageninhalt einschieben. Unter Magenstraße verstand Waldeyer[3]) jene Rinne, die durch mehrere längsgerichtete Schleimhautfalten an der kleinen Kurvatur gebildet wird. Die Bedeutung dieser Magenstraße ist viel erörtert worden, sie wird aber wahrscheinlich überschätzt. Nach Elze[4]) scheint der volle, gedehnte Magen die als Magenstraße bezeichneten Schleimhautfalten nicht zu zeigen[5]). Am kontrahierten Leichenmagen sind sie dagegen gut zu sehen, wie die Bilder von Aschoff[6]) und von Elze[4]) beweisen (Abb. 97). K. H. Bauer[7]) betrachtet die Magenstraße vom phylogenetischen Gesichtspunkt aus als identisch mit der Schlundrinne der Wiederkäuer und erklärt ihre Disposition zu Geschwüren, die Aschoff als mechanisch durch die Beanspruchung bedingt ansieht, mit dieser Entwicklungsgeschichte (s. dagegen Braus). Katsch und v. Friedrich[8]) kommen auf Grund von Versuchen mit festen und flüssigen Kontraststoffen zu dem Ergebnis, daß mit Ausnahme des obersten Teiles des Magens dicht unter der Kardia die kleine Kurvatur weder regelmäßiges Ausgangslumen bei der Magenfüllung, noch bevorzugter Transportweg im vollen Magen dar-

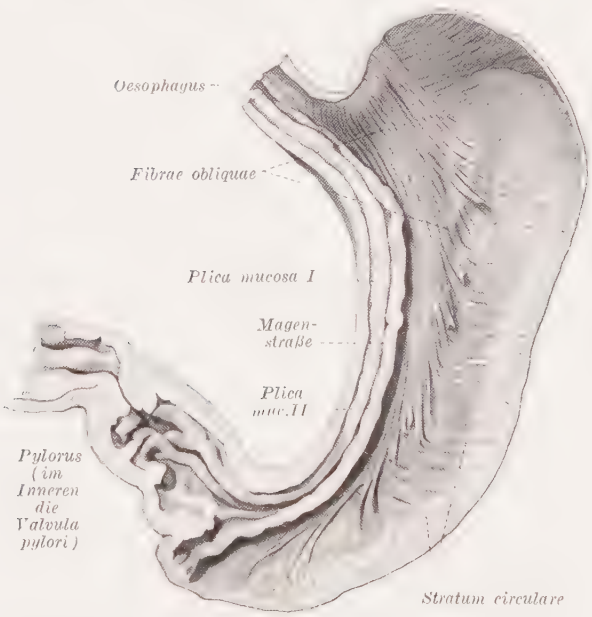


Abb. 97. Stark kontrahierter Magen, die Schleimhaut wurde im größten Teil des Körpers und im Fundus entfernt, Muskulatur von innen her freigelegt. Die frei herausragenden Enden der Fibrae obliquae dringen in die hier weggenommene Submucosa ein. (Nach Elze.)

[1]) Kestner, O.: Der biologische Bauplan des Magens. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 205, S. 34. 1924.

[2]) Groedel: Röntgenkongreß 1925.

[3]) Waldeyer: Sitzungsber. d. preuß. Akad. d. Wiss. Bd. 29. 1908.

[4]) Elze: Sitzungsber. d. Heidelberg. Akad. d. Wiss. Mathem.-naturw. Kl. 1919.

[5]) Vgl. auch Braus: Anatomie des Menschen Bd. II, S. 226. 1924.

[6]) Aschoff: Engpaß des Magens. Jena: Fischer 1918; s. auch Dreiteilung des Magens. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 201, S. 67. 1923.

[7]) Bauer, K. H.: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 32, S. 217. 1920.

[8]) Katsch u. v. Friedrich: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 34, S. 343. 1921 u. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 30, S. 287.

stelle. Auch nach Lehmanns[1]) Versuchen nehmen weder flüssige noch feste Speisen den Weg durch die sog. Magenstraße.

Die Frage, in welcher Weise aufeinanderfolgende Speisemengen sich im Magen verteilen, hat schon vor der Röntgenzeit in eingehenden Tierversuchen Bearbeitung gefunden. Die Untersuchungen von Ellenberger[2]), Grützner[3]), Scheunert[4]) bei den verschiedensten Tiergattungen kamen zu dem übereinstimmenden Ergebnis, daß keine Durchmischung, sondern eine *Schichtung der Speisen* erfolge. Das geht besonders aus den Untersuchungen an Durchschnitten hartgefrorener Tiermägen hervor, nachdem die Tiere kurz vor der Tötung verschieden gefärbtes Futter gefressen hatten. Die Verhältnisse sind für den chemischen Verdauungsvorgang von großer Wichtigkeit. Neuerdings haben Abderhalden und Wertheimer[5]) an Meerschweinchen gefunden, daß die Schichtung durch Bewegung des Tieres mehr oder weniger aufgehoben wird. Beim nichtbewegten Tier war die Kohlenhydratverdauung besser als beim bewegten.

Die Tierversuche haben durch die Beobachtungen des menschlichen Magens mittels Durchleuchtung teilweise Bestätigung erfahren. Kaufmann und Kienböck[6]), Groedel[7]), Dietlen[8]) fanden, daß die verschiedenen Speiseportionen sich schalen- oder trichterförmig übereinander schichten, und zwar, wie besonders aus den schematischen Bildern von Groedel hervorgeht, in der Weise, daß die älteren Mengen von nachfolgenden nach der großen Kurvatur hin abgedrängt werden (Abb. 98). Doch spielt wahrscheinlich die Konsistenz der Speisen bei der Lagerung eine große Rolle. Katsch und v. Friedrich[9]) fanden auf eine steife Bariumbreimahlzeit nachgetrunkenes Wasser teilweise vor dem Pylorus, teilweise über dem Brei, so daß jedenfalls ein Teil des Wassers seinen Weg neben Brei und Magenwand gefunden hat.

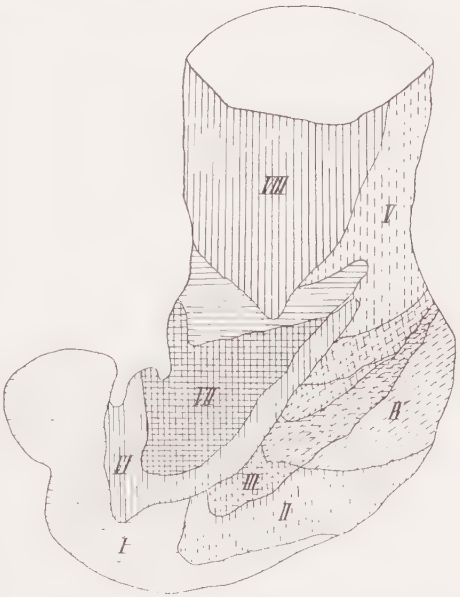


Abb. 98. Halbschematische Darstellung der Schichtung nacheinander genommener Speisemengen. (Nach Groedel).

Im übrigen findet im Magen auch eine Sedimentierung statt, wie die sog. Sekretschicht bei Supersekretion des Magens im Röntgenbilde zeigt, und wie es auch den älteren Ärzten schon bekannt war.

[1]) Lehmann: Arch. f. klin. Chirurgie Bd. 127, S. 357. 1923.
[2]) Ellenberger: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 114, S. 93. 1906.
[3]) Grützner: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 106, S. 463. 1905.
[4]) Scheunert: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 114, S. 64. 1906. (Dort ältere Literatur.)
[5]) Abderhalden u. Wertheimer: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 194, S. 168. 1922.
[6]) Kaufmann u. Kienböck: Med. Klinik 1911, Nr. 30.
[7]) Groedel: Zitiert auf S. 399.
[8]) Dietlen: Zitiert auf S. 399.
[9]) Katsch u. v. Friedrich: Zitiert auf S. 402.

3. Magenschatten, Magenform und Magentonus.

Die Form des Schattens, den der mit 3—500 ccm Kontrastbrei gefüllte und belastete menschliche Magen bei der Röntgendurchleuchtung wirft, wird meistens kurz als *Magenform* bezeichnet, obwohl der Röntgenschatten nur bedingte Schlüsse auf die wahre Form des Magens zuläßt. Die verschiedene Entfernung der Magenteile von der Strahlenquelle [Assmann[1])] bedingt allerdings nur geringe Verzerrungen. Viel wichtiger sind die Drehungen des Magens, die falsche Formen vortäuschen können. Dafür sprechen z. B. die Untersuchungen F. W. Müllers[2]) an den Leichenmägen Hingerichteter.

Die Schattenform des gefüllten Magens ist nichts Konstantes, sie hängt von einer Reihe heute wohlbekannter Faktoren ab, und es ist wahrscheinlich, daß der Streit um die Schattenform des Magens, der sich an die ersten Untersuchungen Rieders[3]), Holzknechts und Groedels anschloß, schnell zum Abschluß gekommen wäre, wenn man diese Zusammenhänge hätte übersehen können.

Die Leichenform des Anatomen gehört nicht hierher, solange sie nicht wirkliche Bewegungsvorgänge, die sich kurz vor dem Tode abspielen, fixiert[4]). Wichtiger für den Physiologen und den Kliniker ist die wechselnde Form des *bewegten* Magens, das gespannte oder erschlaffte, unruhige oder verzerrte Minenspiel des Magens, das an die wechselnden Ausdrucksbewegungen des Gesichts erinnert und dem geübten Diagnostiker nicht selten Anhaltspunkte für die nervöse Konstitution des Untersuchten bietet. Wohl bedingen die feste Fixation des Magens an der Kardia und die mehr oder weniger bewegliche an dem Pylorus (s. unten), der Thoraxbau und die Raumverhältnisse in der Bauchhöhle eine bestimmte Grundgestalt des Magens, die individuell, auch bei den Geschlechtern, verschieden ist, aber die *Arbeitsform*[5]) des Magens ist abhängig von anderen Faktoren, in erster Linie von dem Spannungszustand der Magenmuskulatur, den wir als *Magentonus* bezeichnen. Dieser Magentonus wird maßgebend bestimmt von dem Dehnungsreiz des Mageninhalts, also der Last der Füllung, und von seiner intramuralen und extramuralen Innervation. Die Belastung wechselt mit der Menge und Schwere des Inhalts und mit der Körperstellung, die nervöse Regulation mit den mannigfachen Gleichgewichtsstörungen im vegetativen System (einschließlich Hormone und Inkrete). Die Länge des Magenmuskels und seine mehr oder weniger ausgesprochene Durchbiegung an der kleinen Kurvatur tritt demgegenüber an Bedeutung zurück, solange sie nur eine Äußerung des Körperbaues oder der topographischen Verhältnisse in der Bauchhöhle ist.

Betrachtet man die ganze Frage unter diesen Gesichtspunkten, so gewinnt die Schattenform des Magens bei der Durchleuchtung eine ähnliche funktionelle Bedeutung wie die Herzsilhouette oder die kurvenmäßige Pulsform.

Verwirrung entsteht dann, wenn man Magenform und Magentonus ohne weiteres identifiziert, wie es häufig geschehen ist. Die Änderung der Magenform kann einen Maßstab für den Magentonus bilden, sie muß es aber nicht. Andererseits kann der Magentonus sich ändern, ohne daß es in der Form zum Ausdruck kommt. Ein absolutes *Maß für den Magentonus* besitzen wir nicht. Gewisse Anhaltspunkte gewährt, wie oben erwähnt, die Beobachtung der Magenentfaltung bei der Kon-

[1]) Assmann: Zitiert auf S. 399.
[2]) Müller, F. W.: Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 24, S. 1107.
[3]) Rieder: Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 35; 1906, Nr. 3.
[4]) Siehe dazu die neueren anatomischen Schilderungen von Braus: Anatomie des Menschen. Berlin: Julius Springer 1924; Elze: Zitiert auf S. 402; Aschoff: Zitiert auf S. 402.
[5]) Tandler: Wien. med. Wochenschr. Jg. 72, S. 333. 1922.

trastmahlzeit, andere die Erweiterungskurve von O. Bruns[1]), die in ähnlicher Weise auch von Gasbarini[2]) gewonnen wurde, aber beide Methoden haben große Fehlerquellen. Vor allem ist der *Muskelwiderstand* in den *verschiedenen Abschnitten* des Magens, besonders aber in dem kardianahen und dem pylorusnahen Teil nicht gleich, was schon Sick[3]) veranlaßte, die Druckregulierung im Magen dem Fundusteil zuzuschreiben. Doch besteht kein Grund, die Funktion der Einstellung des Tonus dem pyloralen Abschnitt des Magens abzusprechen. Man wird nur annehmen müssen, daß der Pylorusabschnitt einer stärkeren Belastung das Gleichgewicht zu halten vermag als der proximale Abschnitt. Der Tiermagen und der Magen des aufrechtgehenden Menschen ist in dieser Hinsicht schwer zu vergleichen. Die neuerdings von O. Kestner vertretene, wohl hauptsächlich auf Beobachtungen am Tiermagen basierende Anschauung, daß der Fundusteil des Magens der Tonusregulator des Magens sei, der durch den Reiz der Dehnung und durch Telereceptoren bestimmt, den Druck auf den Pylorusteil und damit die Peristaltik regele, befriedigt für den menschlichen Magen nicht. Am angelhakenförmigen Magen des aufrechtstehenden Menschen ist der gleichmäßige Druck der Magenmuskulatur, der dafür sorgt, daß der Mageninhalt in den höheren proximalen Schenkel aufsteigt, von der exakten Einstellung des Tonus *sämtlicher* Magenabschnitte, vor allem aber von der des am stärksten belasteten Pylorusteils abhängig. Also gerade umgekehrt. Ferner kann bei Gastroptose der dem Fundusabschnitt der Tiere entsprechende längsgedehnte Magenabschnitt fast leer sein, trotzdem ist der Pylorusabschnitt fähig, ohne erkennbare Druckregulierung vom Fundusteil aus den zur Entleerung nötigen Tonus und auch Peristaltik aufzubringen.

Nach den Beobachtungen am gesunden und kranken Menschen, denen kein Tierversuch grundsätzlich widerspricht, darf man annehmen, daß, ebenso wie kein Unterschied besteht zwischen Peristole und Tonus, auch kein prinzipieller Unterschied in den einzelnen Magenabschnitten hinsichtlich ihrer sog. Tonusfunktion gemacht werden kann. Die quantitativen Verschiedenheiten in der Widerstandskraft der verschiedenen Magenteile gegenüber gleicher Belastung, die sich z. B. beim normalen Menschenmagen zeigen, wenn man die Körperlage verändert, beruhen, wie später noch erörtert wird, auf ihrer verschieden starken Innervation und ihrer verschiedenen Muskelarchitektur.

Forsell[4]) hat den Versuch gemacht, die Bewegungen des Magens und seine Arbeitsform aus der Anordnung seiner Längs-, Ring- und Schrägmuskelschichten zu erklären. Durch einen derartigen Vergleich wird das Verständnis für manche Kontraktionsvorgänge sehr erleichtert. Forsell hat ferner auf Grund seiner anatomischen Studien anstatt der alten Einteilung des Magens in Fundus- und Pylorusteil eine neue Nomenklatur geschaffen, die sich mit einigen Änderungen durch Erik Müller und Aschoff allgemein durchsetzt. Man unterscheidet danach den Fornix, das Corpus, den Sinus (oder besser Vestibulum pylori) und den Canalis pylorieus. Die Abgrenzung geht aus der Abb. 100 hervor. [Über die verschieden geformten Mägen in der Wirbeltierreihe s. E. Müller[5]); vgl. zu dieser Frage auch Elze[6]).]

Historisch betrachtet entstanden die Erörterungen über die *Form* des arbeitenden Magens erst nach Sichtbarmachung des menschlichen Magens durch Riegers[7]) Röntgenmahlzeit. Die vorangehenden, grundlegenden Röntgenuntersuchungen Cannons[8]) am Tiermagen berühren diese Frage kaum. Rieder

[1]) Bruns, O.: Zitiert auf S. 400.
[2]) Gasbarini: Studi clinici sul tono muscolare. Arch. di patol. e clin. med. Bd. 1. S. 105. 1922 (zit. nach Ronas Berichten).
[3]) Sick: Zitiert auf S. 400. [4]) Forsell: Zitiert auf S. 410.
[5]) Müller, E.: Lehrb. d. vergl. Anat. d. Wirbeltiere (schwedisch). Stockholm 1916.
[6]) Elze: Zitiert auf S. 402. [7]) Rieder: Zitiert auf S. 404.
[8]) Cannon: Americ. journ. of physiol. Bd. 1, S. 359. 1898.

nahm bekanntlich die durchgebogene Form des Magens, die er mit einem Angelhaken verglich, als Normalform des gefüllten Magens an (Groedel: Syphonform). Solange man die Form beim stehenden oder sitzenden Menschen im Auge hat, wird das heute allgemein anerkannt. Holzknecht[1]) hat ursprünglich eine andere Ansicht vertreten und den Angelhakenmagen bereits als eine durch Längsdehnung und Senkung zwischen seinen beiden Aufhängestellen entstandene, nicht mehr völlig normale Form betrachtet. Als solche sah er vielmehr eine mehr diagonalgestellte Form an, die er als Rinderhornform bezeichnet hat. Man weiß heute, daß diese Form viel seltener ist und gewisse Abhängigkeit von den Raumverhältnissen in der Bauchhöhle zeigt (Abb. 101a—c). Ähnliche Formen finden sich beim Säuglings- und Kleinkindermagen.

Abb. 99. Schema der Längsmuskulatur des menschlichen Magens. (Nach Forsell.)

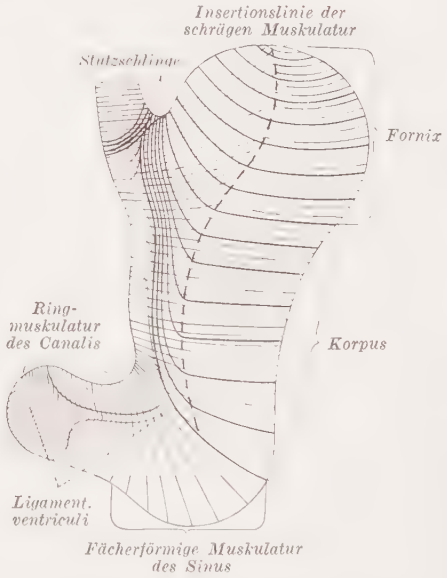


Abb. 100. Schema der Quer- und Schrägmuskulatur des menschlichen Magens. (Nach Forsell.)

Groedel[2]) hat schon 1909 Füllungsbilder des menschlichen Magens mit der peristolischen Funktion Stillers, also mit dem Tonus der Muskulatur in Beziehung gebracht. E. Schlesinger[3]) ging weiter, indem er von vielen ätiologischen Momenten als wesentlich für die Gestaltung des Magens den Tonus der Magenwand, d. h. seine elastische und muskuläre Kraft betrachtet und den anderen Faktoren nur eine unterstützende sekundäre, mittelbare Bedeutung zuerkennt. Auf das Wesen dieses Tonus geht er nicht ein. Endlich hat Klee[4]) in experimentellen Untersuchungen an Katzen bewiesen, daß die Magenform maßgebend von der nervösen Steuerung beeinflußt wird, und hat damit Magen-

[1]) Holzknecht: Zitiert auf S. 399 (dort Literatur über die älteren Arbeiten aus Holzknechts Laboratorium).

[2]) Groedel: Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 11.

[3]) Schlesinger, E.: Berlin. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 7.

[4]) Klee: Magenform. Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 19 u. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 129, S. 275. 1919.

form und Magentonus in einen neuen Zusammenhang gebracht. An der für Reflexversuche besonders geeigneten enthirnten Katze konnte gezeigt werden, daß ganz verschiedene Formenbilder des Magens entstehen, wenn man die

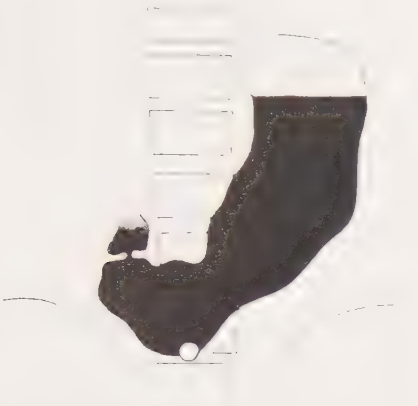


Abb. 101a. Angelhakenform (Männermagen.)

Abb. 101b. Angelhakenform (Frauenmagen).

Abb. 101c. Stierhornform (Männermagen).

Abb. 101a—c. (Nach Lüdin.)

Vagi ausschaltete oder die Splanchnici oder beide antagonistische Nervengruppen zugleich (Abb. 102a—d).

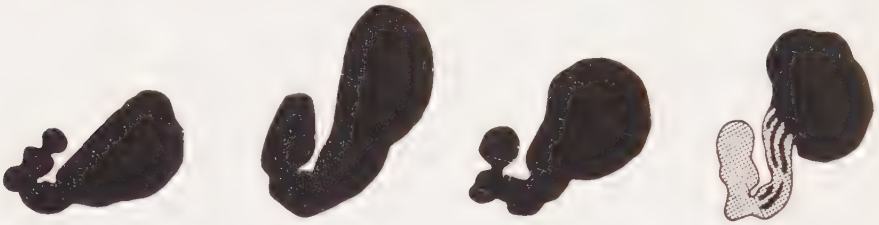
Am Menschen erfuhr die Abhängigkeit der Magenform vom Nervensystem in der Folgezeit stärkere Beachtung. Für die meisten der beschriebenen Fälle läßt sich annehmen, daß den Veränderungen der Magenform wirklich Veränderungen des Magentonus zugrunde lagen, obwohl das nicht immer klar ist. Die verschiedene Spannung der Bauchdeckenmuskulatur kann leicht eine Änderung des Magentonus vortäuschen. Sicher ist, daß bei gastrischen Krisen der Tabiker meist die Magenform sich ändert, in manchen Fällen wird der Magen schlaff und weit [Schmieden, Ehrmann und Ehrenreich[1])], in anderen zieht sich der gesamte distale Abschnitt spastisch zusammen [Stierlin[2])]. Bei plötzlich einsetzender Hirnanämie mit Ohnmachtsgefühl kann ein normal geformter und gespannter Magen plötzlich weit und schlaff werden. Diese Beobachtung Lüdins[3]) kann

[1]) Schmieden, Ehrmann u. Ehrenreich: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 27, S. 479. 1914.

[2]) Stierling: Klinische Röntgendiagnostik des Verdauungskanals. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1916.

[3]) Lüdin: Röntgendiagnostik des Magendarmkanals. Mohr-Stähelin Bd. III. 1918 und Fortschr. a. d. Geb. d. Röntg. Bd. 23, S. 504.

ich bestätigen. Assmann[1]) beschreibt hochgradige Veränderungen der Magenform und des Magentonus bei Hysterie, primärer Tetanie, Tabeskrisen und



a b c d

Abb. 102a—d. Schattenform des Katzenmagens bei Eingriffen in die Innervation. a Normale Katze; b—d Enthirnte Katze, und zwar b nach Abkühlung des Vagus am Hals, c nach Wiedererwärmung des Vagus am Hals, d nach Durchschneidung der Splanchnici. (Nach Klee.)

Abb. 103. Magenform während einer tabischen Krise (nach einer Aufnahme von Assmann).

sehr auffallend bei einer sog. Palschen Gefäßkrise, die vielleicht durch Splanchnicusverletzung infolge Bauchschusses verursacht war.

Heyer[2]) sah bei deprimierten Frauen einen vorher schlaffen, tiefstehenden Magen unter hypnotischem Einfluß eine gespanntere Form gewinnen. Auf reflektorischen Einflüssen beruhen die Änderungen der Magenform beim Gallenkolikanfall und anderen abdominellen Erkrankungen [E. Schlesinger[3]), Holzknecht und Luger[4]), K. Westphal[5]) u. a.]. Falta

[1]) Assmann: Zitiert auf S. 399, und besonders: Über Magenneurosen im Röntgenbilde Acta radiol. Bd. 6, S. 86.

[2]) Heyer: Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 50.

[3]) Schlesinger, E.: Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 26.

[4]) Holzknecht und Luger: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 26. 1913.

[5]) Westphal, K.: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 96. 1922.

und Kahn[1]) sowie Melchior[2]) sahen ebenfalls eindrucksvolle Magenformveränderungen bei der Tetanie.

Wie sehr die Magenform durch innersekretorische oder hormonale Einwirkungen beeinflußt werden kann, geht daraus hervor, daß Adrenalin den Magen gänzlich zur Erschlaffung bringt, während Acetylcholin einen Spasmus des präpylorischen Teiles erzeugen kann. Gastrospasmen wurden auch bei chronischen Nicotinabusus und bei akuten Morphinvergiftung gesehen [Waldvogel[3]), Holzknecht[4]), v. d. Velden[5])]. Magnus[6]) beobachtete den Spasmus des Mittelteils des Magens an der Katze regelmäßig nach Morphininjektion.

In Rückenlage tritt mitunter eine Magenform hervor, die am Ende des Magencorpus eine taillenförmige Verengung erkennen läßt und an den Isthmus Aschoffs[7]) erinnert[8]) (vgl. Abb. 105). Es ist noch nicht klar, was dieser Erscheinung zugrunde liegt. Wahrscheinlich handelt es sich um eine primäre Steigerung des Muskeltonus, die zum Spasmus führt, weil im Liegen eine genügende Belastung und Dehnung dieses Abschnittes fehlt. Oder es kommt zum Spasmus durch den Druck hintengelegener Organe (Pankreas, Wirbelsäule).

Die spastische Einziehung an der großen Kurvatur, die man bei einem Ulcus an der kleinen Kurvatur hier und da beobachtet, beruht wohl auf umschriebener Reizung eines Ringmuskelsegmentes. Sie kann die Ursache der als Sanduhrmagen bekannten Schattenform sein.

Aus allen experimentellen und klinischen Beobachtungen geht die Bedeutung der Innervation für die Magenform und für den Magentonus hervor.

II. Die Bewegungsvorgänge am gefüllten Magen.

Der Wandel unserer Anschauungen über die Bewegungsvorgänge am gefüllten Magen beruht auf dem Wechsel der *Methodik*. Die alten Versuche am überlebenden, in der feuchten Kammer gehaltenen Magen [Hofmeister und Schütz[9])], die Beobachtung und Registrierung der Bewegungs- und Druckverhältnisse mit Hilfe eines eingeführten Ballons am Hund und am Menschen [Moritz[10]), Kelling[11])], die älteren Untersuchungen mit Hilfe der Gastroskopie [Kelling[12])], die Versuche am Magen- oder Duodenalfistelhund [Pawlowsche Schule, Boldireff[13]), Tappeiner[14]), Hirsch[15]), v. Mering[16]), Moritz[10]), O. Cohnheim[17]), Best[18]), Tobler[19]) u. a.] haben unsere Kenntnis von der Motilität des

[1]) Falta u. Kahn: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 74, S. 108. 1912.
[2]) Melchior: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 34, S. 400. 1922.
[3]) Waldvogel: Über Gastrospasmus. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 69.
[4]) Holzknecht u. Luger sowie Holzknecht u. Olbert: Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 1911.
[5]) v. d. Velden: Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 1910.
[6]) Magnus: Pflügers Arch. Bd. 115, S. 316. 1906 und Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 29.
[7]) Aschoff: Engpaß des Magens. Jena: Fischer 1918.
[8]) Westphal, K.: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 32, S. 659. 1920.
[9]) Hofmeister u. Schütz: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 20, S. 1. 1885.
[10]) Moritz: Zitiert auf S. 400. [11]) Kelling: Zitiert auf S. 399.
[12]) Kelling: Arch. f. klin. Chir. Bd. 62, S. 1. 1900.
[13]) Boldireff: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 18, S. 457. 1904.
[14]) Tappeiner: Zeitschr. f. Biol. Bd. 16, S. 497. 1880.
[15]) Hirsch: Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 22, S. 33. 1901.
[16]) v. Mering: Kongr. f. inn. Med. 1893, S. 471.
[17]) Cohnheim, O.: Zusammenfassung in Nagels Handb. d. Physiol. Bd. II, 1, S. 560. 1906; ferner neu zusammenfassend Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 205, S. 34. 1924.
[18]) Best u. O. Cohnheim: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 69, S. 125. 1910; Bd. 69, S. 113. 1910; Bd. 69, S. 114. 1910.
[19]) Tobler: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 45, S. 185. 1905.

Magens zwar sehr gefördert, aber sie haben auch zu einigen vorgefaßten Meinungen geführt, die in der Folge trotz Besserung der Methodik durch Einführung der Röntgenstrahlen zu Verwirrung Anlaß gaben. Die alten Untersuchungen arbeiteten entweder unter unphysiologischen Bedingungen, so daß pathologische Bewegungserscheinungen für normale gehalten werden konnten, oder sie gestatteten nur die Registrierung von Einzelvorgängen, so daß ein Überblick über das Ineinandergreifen der Bewegungen des gesamten Magens nicht möglich war. Daher kam es, daß die alte Anschauung von einer vollkommenen motorischen Zweiteilung des Magens in den Hauptmagen (Fundus) und in den motorisch aktiven, das Antrum pylori, auch in die Zeit der Röntgenuntersuchungen mit übernommen wurde. Auch heute finden sich in physiologischen und anatomischen Darstellungen noch Anklänge an diese Anschauung, während sich die klinischen Beobachter, soweit sie nicht den Ausdruck Antrum in anderem Sinne gebrauchen, in der Mehrzahl von der Vorstellung einer motorischen Zweiteilung des Magens *im alten Sinne* frei gemacht haben. Daß gewisse Unterschiede in der motorischen Reaktionsweise des proximalen und distalen Magenabschnittes bestehen, wird dabei nicht bestritten. Bei bestimmten nervösen Störungen kommen diese Verschiedenheiten zum Ausdruck.

Die Meinung von der physiologischen Trennung des Magens in zwei funktionell sich abschließende Hälften schien gestützt durch die Feststellung eines *Sphincter antri pylorici*. Dieser Sphincter spielt in den meisten älteren Darstellungen der Magenbewegung eine große Rolle, obwohl vielfach betont wird, daß bei Hund, Katze und Mensch ein Schließmuskel im anatomischen Sinne nicht zu finden sei. Auf diesen funktionellen Abschluß des proximalen Teiles des Magens vom distalen Teil wurden irrtümlich die starken Druckdifferenzen in beiden Magenabschnitten zurückgeführt, ja aus diesen Differenzen wurde geradezu gefolgert, daß ein Abschluß da sein müsse. Prüft man aber die tatsächlichen Beobachtungen dieser Zeit, so ergibt sich, daß ein wirklicher Abschluß an der Grenze der damals als Pylorusteil und Fundusteil bezeichneten Magenabschnitte unter physiologischen Verhältnissen kaum gesehen wurde. Leider wurde der ursprünglich als Transversalband (Beaumont) oder als ortskonstante Ringmuskelbildung oder stehende Kontraktion angesehene Sphincter antri später in die Nomenklatur der laufenden, nicht örtlich konstanten peristaltischen Wellen übernommen. Die Schwierigkeiten, die daraus entstanden sind, haben umfangreiche Erörterungen hervorgerufen und manche Autoren [z. B. Forsell[1])] dazu geführt, den Ausdruck Antrum oder Sphincter antri als überflüssig und irreführend zu vermeiden. Vom physiologischen Standpunkt aus ist diese Ablehnung zu begrüßen, da man den Ausdruck Sphincter für die funktionell und innervatorisch völlig anders reagierenden Schließmuskeln am Pylorus und an der Kardia vorbehalten sollte. Wenn in neueren anatomischen Ausführungen der Sphincter antri als besonderer Ringmuskel wieder verteidigt wird [Stieve[2])], so ist es doch sehr zweifelhaft, ob damit dasselbe gemeint ist, was manche Röntgenologen unter Sphincter antri verstehen.

1. Die peristaltischen Bewegungen.

Die ersten Grundlagen unserer heutigen Kenntnisse von der peristaltischen Magenbewegung wurden durch die Tierröntgenuntersuchungen von Cannon[3])

[1]) Forsell: Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 29 u. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen, Erg.-Bd. 13. Hamburg: Gräfe & Sillem 1913.

[2]) Stieve: Anat. Anz. Bd. 51, S. 513. 1919.

[3]) Cannon: The mechanical factors of digestion. London: Arnold 1911. (Dort Angabe der älteren Arbeiten Cannons seit 1898.)

und von Roux und Balthazard[1]) gelegt. Ihnen schlossen sich F. Lommel[2]) und O. Kraus[3]) an. Es folgten dann nach Einführung von Rieders Wismutmahlzeit beim Menschen die Durchleuchtungsbefunde von Kaufmann und Holzknecht[4]), Groedel[5]), Dietlen[6]), Faulhaber[7]), Jonas[8]), Schwarz[9]) u. a. Endgültige Klarheit über die Form der Bewegungen — nicht über die Deutung — brachten die Serienuntersuchungen von Kaestle, Rieder und Rosenthal[10]) und die von F. M. Groedel[11]).

Cannon hatte gezeigt, daß nach Füllung des Magens bei der Katze regelmäßige Einschnürungen auftreten, die in bestimmten Abständen, 2—4 an der Zahl, nach dem Pylorus hinlaufen. Er hat sie als peristaltische Wellen gedeutet. In systematischen Untersuchungen hat er die Form und die Bedingungen dieser Bewegungsvorgänge, ihre Abhängigkeit von der Nahrung und vom Nervensystem studiert. Die peristaltischen Wellen sind kurze Zeit nach der Fütterung zu sehen und laufen an der Katze bis zum Schluß der Magenentleerung mit großer Regelmäßigkeit zum Pylorus. Eine Zweiteilung des Magens durch Bildung eines Sphincter antri findet unter normalen Verhältnissen nicht statt. Der Pylorus öffnet sich nicht bei jeder Welle. Die Ergebnisse Cannons sind von Magnus[12]) und von Klee[13]) bestätigt.

Während die ersten Durchleuchtungsbefunde am Menschen (Kaufmann und Holzknecht) noch von einem rhythmisch sich kontrahierenden Sphincter antri berichten, kamen Kaestle, Rieder und Rosental mit ihren bioröntgenographischen Aufnahmen (12 Aufnahmen in 22 Sekunden bei einem 20 jährigen gesunden Mädchen) zu ähnlichen Resultaten wie Cannon. Sie zeigten, daß es eine völlige Trennung des Magens in zwei Teile und ein Antrum im alten Sinne nicht gibt, ebensowenig wie einen Sphincter antri. Sie sahen in den Bewegungsvorgängen, die sie beobachteten, nichts anderes als peristaltische Wellen, die allerdings in der Pylorusgegend eine besondere Tiefe und Ausbildung aufwiesen. Auf ihren Bildern sieht man, wie sich flachere Wellen an der großen Kurvatur bilden, deren eine mit einer tieferen an der kleinen Kurvatur im Magenwinkel korrespondiert. Diese Welle bewegt sich langsam nach dem Pylorus hin, wo sie sich vertieft, während sich proximal von ihr eine neue Welle bildet. Durch die tiefe erste Welle wird eine gewisse Menge des Mageninhaltes teilweise, aber nicht völlig, abgeschnürt. Ihr Inhalt entleert sich zum Teil durch den sich eröffnenden Pylorus, ein anderer Teil strömt zurück (Abb. 104). Die Abbildungen geben den Vorgang im einzelnen wieder. Kaestle, Rieder und Rosenthal wiesen darauf hin, daß unwesentliche Abweichungen von diesem Verlauf vorkommen, daß die Wellentäler an Tiefe und Breite, besonders nahe dem Pylorus,

[1]) Roux u. Balthazard: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences 1897, S. 567, 704, 785.

[2]) Lommel: Münch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 38.

[3]) Kraus: Ges. f. inn. Med., Wien, April 1903 u. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 6, S. 252.

[4]) Kaufmann u. Holzknecht: Mitt. a. d. Laborat. f. rad. Diagn. 1906.

[5]) Groedel: Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 22 u. Die Magenbewegungen. Hamburg: Gräfe & Sillem 1912. (Hier Zusammenfassung.)

[6]) Dietlen: Ergebn. d. Physiol. 1913. (Zusammenfassung.)

[7]) Faulhaber: Röntgenuntersuchung des Magens. Arch. f. physiol. Med. u. med. Technik Bd. 3 u. 4.

[8]) Jonas, S. Holzknecht u. Jonas: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 4. 1909.

[9]) Schwarz: Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 17, S. 128.

[10]) Kaestle, Rieder u. Rosenthal: Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 6 u. Zeitschr. f. Röntgenkunde Bd. 12. 1910.

[11]) Groedel, F. M.: Die Magenbewegungen. Zitiert auf S. 399.

[12]) Magnus: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 122, S. 210. 1908.

[13]) Klee: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 145, S. 557. 1912.

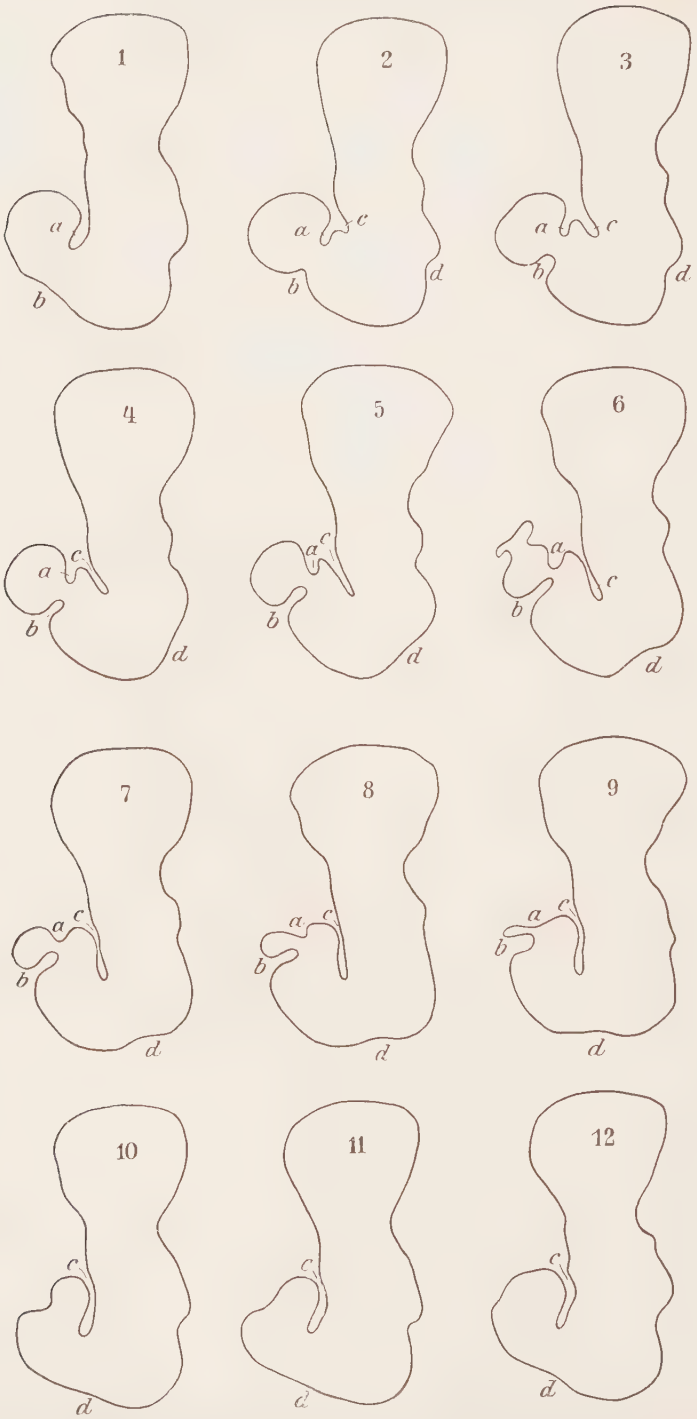


Abb. 104. Magenperistaltik (12 Aufnahmen in 22 Sekunden bei einem 20jährigen gesunden Mädchen nach Kaestle, Rieder und Rosenthal.) Die Buchstaben *a—b* und *c—d* bezeichnen zwei peristaltische Einschnürungen.

wechseln. Der ganze Ablauf der Bewegung läßt sich gut mit der Annahme einer fortlaufenden Peristaltik vereinigen.

Nach Groedel[1]), der den Begriff des Sphincter antri (allerdings nicht im Sinne der alten Untersucher) beibehält, beginnt die Peristaltik mit der Ausbildung einer Ringfurche an ziemlich konstanter Stelle, nämlich rechts neben der Umbiegestelle der kleinen Kurvatur. Die Ringfurche wandert ein wenig pyloruswärts, sich langsam vertiefend, evtl. zu einer vollkommenen, etwa 1 cm breiten Trennung zwischen Antrum und Magencorpus führend. Alsdann bleibt die Welle stehen und es verkleinert sich nun der abgeschnürte — antrale Magenteil — konzentrisch und preßt seinen Inhalt teils durch den Pylorus, teils rückwärts durch den Sphincter antri. Diese *Auspreßbewegung* des Antrum pylori läuft in etwa 20 Sekunden ab. War sie vollkommen, so ist zum Schluß das Antrum vollkommen leer. Man findet dann eine mehrere Zentimeter große, von Kontrastschatten völlig entblößte Strecke zwischen Magenschatten und Pylorus. Nicht immer führt die Antrumbewegung zu einer Entleerung des antralen Magenabschnittes. Es kann die in der Sphinctergegend sich bildende Welle auch über den Sphincter hinaus zum Pylorus wandern, sie wirkt dann wie eine den Boden tief durchschneidende Pflugschar. Groedel bezeichnet diesen Vorgang als *Mischbewegung* des Antrum. Kurze Zeit, nachdem die erste Segmentwelle in der Gegend des Sphincter antri aufgetreten ist, vermutlich in dem Moment, wo der Sphincter erreicht ist, bildet sich meist kardiawärts eine neue, in den Magenschatten einschneidende Welle. Die Distanz Pylorus bis Sphincter antri ist ungefähr gleich der Sphincter antri bis neue Welle. Und wieder kurze Zeit danach entsteht weiter oben eine dritte Welle wieder annähernd im gleichen Abstand usw. Alle diese Wellen wandern dann auf den Pylorus hin, sich mehr und mehr vertiefend. Groedel bezeichnet diese Erscheinung als *große rhythmische Peristaltik*. Die Zahl der gleichzeitig über den Magen hinlaufenden Wellen ist verschieden, meist 2—3, machmal 4—5. Bei einem bestimmten Minimum von Füllung ist die große Magenperistaltik überhaupt nicht mehr zu sehen.

Vergleicht man die von Kaestle, Rieder und Rosenthal sowie die von Groedel gegebene Schilderung, besonders auch ihre Bilder, so stimmen im wesentlichen die beobachteten *Tatsachen* gut überein. Die Verschiedenheiten bestehen in der Auffassung. Während Kaestle, Rieder und Rosenthal alle Bewegungsvorgänge auf die peristaltische Funktion beziehen, hält Groedel an einem Sphincter antri fest und faßt mit seiner Dreiteilung in Auspreßbewegungen, Mischbewegungen und rhythmische Peristaltik die Dinge sehr kompliziert auf. Sucht man bei der Erklärung der Magenbewegungen nach einheitlichen, durch physiologische Analysen begründeten Gesetzen, so wird man sich der Deutung von Kaestle und Rieder anschließen müssen. Dann ist es auch nicht schwer, die Brücke vom Tierversuch zur Beobachtung beim Menschen zu schlagen. Auch bei der Katze kann man ähnliche Vorgänge in der Nähe des Pylorus sehen wie beim Menschen. Auch hier kann die Peristaltik oberflächlich, tiefgreifend oder abschnürend sein. Sie kann sich in mächtigen Wellen auf den ganzen Magen erstrecken, wenn man z. B. den Vagus reizt, aber es sind immer nur graduell verschiedene Äußerungen ein und derselben peristaltischen Funktion. Welcher Grad von Peristaltik entsteht, ist im Tierversuch abhängig von der Dehnung des Magens und von der Innervation.

Die Eigenart der letzten Auspressungsbewegungen beim Menschen hängt vermutlich, und dafür sprechen Beobachtungen an der Katze, mit dem Wider-

[1]) Letzte Darstellung auf dem Röntgenkongreß 1925 (Bad Nauheim).

stand des Pylorus zusammen. Neuerdings kommen die Meinungsverschiedenheiten über die Form der Peristaltik in einer Arbeit von M'Crea, M'Swiney, Morison und Stipford[1]) wieder zum Ausdruck, wenn sie einen Einphasentyp, der der Peristaltik des Katzenmagens von Cannon entspricht, und einen Zweiphasentyp, der beim Menschen vorherrscht, unterscheiden.

Ziemlich übereinstimmend lauten die Angaben der Röntgenbeobachter der menschlichen Peristaltik über das zeitliche Intervall zwischen den einzelnen peristaltischen Wellen. Man muß allerdings, wie Assmann[2]) besonders betont, zwischen der Frequenz und der Dauer des Gesamtablaufs einer Welle, d. h. dem Rhythmus und der Zeit, die sie braucht, um nach ihrem ersten Sichtbarwerden bis zum Pylorus oder dem letzten Schnürring zu gelangen, unterscheiden. Nimmt man nur den Abstand zweier aufeinanderfolgender Wellen, so gibt Dietlen[3]) durchschnittlich 18—21 Sekunden an, Kaestle[4]) 22 Sekunden, Kaufmann und Kienböck[5]) 20 Sekunden, A. Fraenkel[6]) 20 Sekunden. Bestimmt man dagegen den Gesamtablauf, so richtet sich die Zeit nach der Zahl der sichtbaren Wellen. Bei sehr lebhafter Peristaltik, z. B. beim Ulcus duodeni oder bei der Pylorusstenose, fand Assmann dementsprechend ein Vielfaches von 20, also 40—80 Sekunden Ablaufzeit.

Umstrittener ist schon die Abhängigkeit des peristaltischen Rhythmus von den chemischen Verhältnissen des Mageninnern. Während Kaufmann und Kienböck, auch Groedel keine Zusammenhänge fanden, sahen Dietlen und Schicker bei Subacidität eine Frequenz von 12—20, bei Superacidität hingegen von 20—30 Sekunden. Von sicherem Einfluß scheint die Nahrung zu sein. v. Tabora und Dietlen[7]) machten die wichtige Feststellung, daß Fett im Magen die Peristaltik abschwächt und verlangsamt, ja sogar stundenlang fast aufheben kann. Das entspricht den Beobachtungen Cannons an der Katze, nach denen bei reiner Kohlenhydratkost die Wellen am schnellsten, bei Fettkost am langsamsten ablaufen.

Während die peristaltischen Wellenringe am normalen Magen konzentrisch um eine Kernachse laufen, finden sich bei Erkrankungen der Magenwand exzentrische Verschiebungen, z. B. beim Ulcus [Bauermeister[8])]. Bei carcinomatöser Infiltration eines Teils der Magenwand, z. B. an der kleinen Kurvatur, fällt die Wellenbildung an dieser Seite aus, während sie an der andern Kurvatur oft mit großer Deutlichkeit sichtbar wird. Auch kann bei einem Ulcus an der kleinen Kurvatur an der Ulcusstelle die peristaltische Wellenbildung wegfallen, um sich hinter der erkrankten Stelle wieder fortzusetzen. Diese Verhältnisse werden besonders deutlich, wenn man eine Reihe von Magenaufnahmen übereinanderpaust [Arthur Fraenkel[6]), Ulcusriegel]. Daraus geht hervor, daß die Peristaltik durch umschriebene Wanderkrankung wohl unterbrochen, aber an ihrem rhythmischen Ablauf nicht verhindert wird. Anders verhält es sich offenbar, wenn der Magen quer durchtrennt ist. Zwar haben Kirchner und Mangold[9]) am Hunde nach querer Durchtrennung und Wiedervernähung mit

[1]) M'Crea, M'Swiney, Morison u. Stipford: Quart. journ. of exp. physiol. Bd. 14, S. 379. 1294.

[2]) Assmann: Röntgendiagnostik. Leipzig: Vogel 1924.

[3]) Dietlen: Zitiert auf S. 399. Vgl. auch Schicker: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 104. 1911.

[4]) Kaestle: Zitiert auf S. 399.

[5]) Kaufmann u. Kienböck: Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 29, S. 1237.

[6]) Fraenkel, A.: Arch. f. Verdauungskrankh., Kuttner-Festband 37, S. 408. 1926.

[7]) v. Tabora u. Dietlen: Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. Bd. 28. 1911.

[8]) Bauermeister: Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 33, S. 393. 1925.

[9]) Kirchner u. Mangold: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 23, S. 446. 1911.

Hilfe eines eingeführten Ballons kräftige Antrumkontraktionen nachweisen können, doch geht daraus die Kontinuität der peristaltischen Wellen natürlich nicht hervor. Cannon sah beim Katzenmagen Fortschreiten der peristaltischen Welle trotz ringförmiger Schnitte durch die ganze Muskulatur des Magens (unter Schonung der Schleimhaut).

Nach Erfahrungen am menschlichen, querresezierten Magen muß man annehmen, daß die kardiawärts gelegenen Wellen an der Resektionslinie Halt machen. (Über die Verhältnisse am operativ veränderten Magen s. Goetze in diesem Handbuch.) Das hindert aber nicht, daß unterhalb der Resektionsstelle der Magen für sich wieder peristaltikfähig wird, wenn ein genügendes Stück des pylorischen Abschnittes erhalten ist.

Daß auch während der Verdauung der Magen Perioden völliger Ruhe zeigen kann, in denen die Peristaltik nicht sichtbar ist, wird öfters angegeben (z. B. Dietlen, Groedel). Man könnte hier nach den Beobachtungen am Katzenmagen an reflektorische oder psychische Hemmungen denken. Anders zu deuten ist wohl die vorübergehende Ruhe, die Perioden sog. Stenosen- oder Widerstandsperistaltik ablöst. Sie wird als Ermüdungs- oder Erschlaffungserscheinung erklärt [Jonas[1]), Sick[2]) u. a.]. Groedel findet, daß dieses Erlahmen der Peristaltik bei Stauungsdilatation infolge organischer Pylorusstenose ausgesprochener ist als bei dem Pylorusspasmus, bei dem die Widerstandsperistaltik fast nie dauernd zu sehen ist.

Bei nervösen oder hysterischen Menschen, bei Ulcus des Magens oder des Duodenums oder anderen reflektorischen Einwirkungen kann die Peristaltik tiefer einschnüren, und es können die Wellen weiter in den Kardiateil hinaufgreifen. Am Magen des liegenden Menschen, besonders bei Beckenhochlagerung, können die peristaltischen Wellen im kardialen Teil des Magens deutlicher werden [Dietlen, Palugyay[3])]. Es ist möglich, daß es sich hier um eine Wirkung der stärkeren Dehnung handelt.

Rückwärtslaufen der peristaltischen Wellen, also echte *Antiperistaltik*, kommt anscheinend unter normalen Verhältnissen nicht vor. Wenigstens ist die Mehrzahl der Autoren dieser Meinung. Auch bei der normalen Katze wurde sie nicht beobachtet. Dagegen tritt Antiperistaltik auf, wenn die Peristaltik auf einen nicht überwindbaren Widerstand stößt. Das ist vor allem bei der Pylorusstenose der Fall, worauf Jonas[4]) zuerst aufmerksam machte. Auch bei der Duodenalstenose finden sich antiperistaltische Wellen [O. Strauss[5])]. Cannon[6]) sah einmal an der Katze nach Apomorphin Antiperistaltik. In neueren Untersuchungen von Klee und Laux[7]) wird das Vorkommen antiperistaltischer Wellen beim Brechakt bestätigt. Wenn man früher häufiger Antiperistaltik zu sehen glaubte, so hing das wohl mit einer Verwechslung von antiperistaltischer Welle und retrograder Inhaltsverschiebung durch spastische Kontraktionen zusammen.

2. Die Peristaltik als Reflex.

Die Peristaltikgesetze sind am Magen weniger als am Darm studiert worden. Wir dürfen aber annehmen, daß ein grundsätzlicher Unterschied zwischen den

[1]) Jonas: Wien. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 31; 1909, Nr. 44.
[2]) Sick: Med. Klinik 1912, Nr. 17, S. 682.
[3]) Palugyay: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 187, S. 233. 1921.
[4]) Jonas: Dtsch. med. Wochenschr. 1906. (Antiperistaltik.)
[5]) Strauss, O.: Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 12, S. 321.
[6]) Cannon: Americ. journ. of physiol. Bd. 1, S. 359. 1898, sowie zitiert auf S. 399.
[7]) Klee u. Laux: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 149, S. 189. 1925.

einzelnen Teilen des Verdauungsschlauches nicht besteht. Die ersten grundlegenden Experimente wurden nach Lüderitz[1]) von Bayliss und Starling[2]) am Hundedarm im Kochsalzbad gemacht. Bayliss und Starling wiesen mit Enterographen nach, daß die Peristaltik des Darms ein Reflex ist, der durch den Auerbachschen Plexus vermittelt wird. „Excitation of any point of the gut excite contraction above, inhibition below. This is the law of the intestine". Die Peristaltik läuft nur abwärts. Als Reiz diente die Dehnung durch einen Bolus.

Weitere Fortschritte kamen durch die systematischen Untersuchungen von Magnus[3]) am überlebenden Darm. Durch Trennung der Muskelschichten des Darms konnte er nachweisen, daß die Eigenbewegungen des Dünndarms an den Auerbach-Plexus gebunden sind, während die Reizbarkeit auch ohne Nervenplexus erhalten bleibt. Diese Ergebnisse wurden von Sick und Tedesco[4]) am überlebenden Magen der Katze bestätigt. Es gelang ihnen in Anlehnung an die Methode von Magnus *zentrenfreie* Längsmuskelpräparate zu erhalten, die bei erhaltener Reaktion auf Dehnung keine Spur von rhythmischen Eigenbewegungen aufwiesen. Am gesamten isolierten Magen in Ringer konnten sie regelmäßige rhythmische Kontraktionen in allen Teilen des Magens kurvenmäßig aufzeichnen. Die Kontraktionen verstärkten sich bei Zunahme der Füllung des Magens.

P. Trendelenburg[5]) hat die Dehnungsperistaltik des isolierten Meerschweinchendünndarms und ihre Gesetze eingehend untersucht. Er konnte nachweisen, daß der durch Zunahme der Füllung gleichmäßig gedehnte Darm zunächst mit Tonusänderungen reagiert, und zwar nimmt der Längsmuskeltonus so zu, daß sich der Darm auf $^2/_3$ der Anfangslänge verkürzen kann. Ferner kommt es durch die Dehnung zu einer Zunahme des Tonus in dem stomachalwärts gelegenen Teil der Ringmuskulatur. Nimmt nun der dehnende Innendruck weiter zu, so entstehen bei einem bestimmten kritischen Punkt peristaltische Wellen. Diese beginnen stets an dem stomachalwärts gelegenen Ende des gleichmäßig gedehnten Darmstückes, und zwar deshalb, weil hier der Ringmuskeltonus am größten ist. Denn der kritische Punkt, bei dem die peristaltischen Wellen beginnen, ist in erster Linie abhängig von dem Tonus der Ringmuskeln. Er ist ferner abhängig von der Geschwindigkeit der Dehnung. Je rascher die Dehnung und je größer der tonische Muskelwiderstand, um so eher tritt Peristaltik auf. Was die Entstehung der peristaltischen Konzentration anbelangt, so schließt sich Trendelenburg den früher genannten Autoren an und hält sie für rein neurogen. Dagegen glaubt er in Übereinstimmung mit Cannon, der ringförmige Schnitte durch die Magenmuskulatur bis auf die Schleimhaut machte und trotzdem regelrechte peristaltische Wellen sah, auf Grund seiner Darmversuche, daß die Fortleitung der Peristaltik durch rein mechanische Druckwirkung zustande kommt (Dehnung des benachbarten Muskelbandes). Schon Magnus hat betont, daß zur Bewegungsleitung der Auerbach-Plexus nicht notwendig sei. Allerdings nahm er an, daß die Erregungsleitung durch das in der Muscularis eingebettete Nervennetz erfolge.

[1]) Lüderitz: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 118, S. 19. 1889 u. Bd. 122, S. 1. 1890.

[2]) Bayliss u. Starling: Journ. of physiol. Bd. 24, S. 99. 1899 u. Bd. 26, S. 125 1900.

[3]) Magnus: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 102, S. 123, 349. 1904; Bd. 103, S. 515, 525. 1904; Bd. 111, S. 152. 1906.

[4]) Sick u. Tedesco: Zitiert auf S. 400.

[5]) Trendelenburg, P.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 81, S. 55. 1917.

3. Die Schleimhautfältelung.

An der großen Kurvatur, seltener an anderen Partien der Magenkontur, sieht man im Durchleuchtungsbild oft kleine, wenige Millimeter tiefe Einziehungen, die schon früh von der großen Peristaltik des Magens unterschieden wurden. Ursprünglich war ihre Natur nicht recht klar. Man dachte an pulsatorische Erschütterungen der Magenwand[1]). GROEDEL[2]), der die kleinen Einziehungen des Magenschattens als arrhythmische, oberflächliche Wellen bezeichnete, brachte sie mit den chemischen Verdauungsprozessen in Verbindung. Heute ist wohl allgemein anerkannt, daß es sich bei diesen kleinen Schattenaussparungen um *Faltenbildung der Schleimhaut* handelt.

Der mit eigener Muskulatur versehenen Schleimhaut wurden früher keine Spontanbewegungen zugeschrieben[3]). Nur EXNER[4]) zeigte, daß die Schleimhautmuskulatur als lokale Schutzvorrichtung in Tätigkeit treten kann, wenn die Schleimhaut mit spitzen Gegenständen in Berührung kommt. Diese Reaktion wurde als ein Reflex des MEISSNERschen Plexus angesehen. In neuerer Zeit haben sich hauptsächlich K. SICK[5]) und FORSELL[6]) mit diesen Schleimhautfältelungen beschäftigt. Nach FORSELL handelt es sich bei diesen kleinen Wellenbildungen, die man auch kinematographisch registrieren kann, um aktive Bewegungen der Schleimhautmuskulatur, durch die eine breitere Einwirkung der Verdauungssäfte zustande kommt (Digestionskammern). SICK hat die Wellenbildungen bei Durchleuchtungen mit dem Auge beobachtet und kommt zu dem Schluß, daß die kleinen Schleimhautwellen auch bei der Entleerung der Speisen beteiligt sind. Besonders tritt diese Funktion zu Gesicht, wenn man den fast entleerten Magen beobachtet. Man sieht dann, wie sich an dem pylorischen Rande des Inhaltsrestes einzelne Flecken des Inhaltes ablösen und, ohne daß sich Einschnürungen der großen Peristaltik zeigen, dem Magenausgang zuwandern. SICK vergleicht diesen Vorgang mit den Schaufelbewegungen eines Baggers. Die Unterscheidung der kleinen Wellen von der großen Peristaltik ist meist

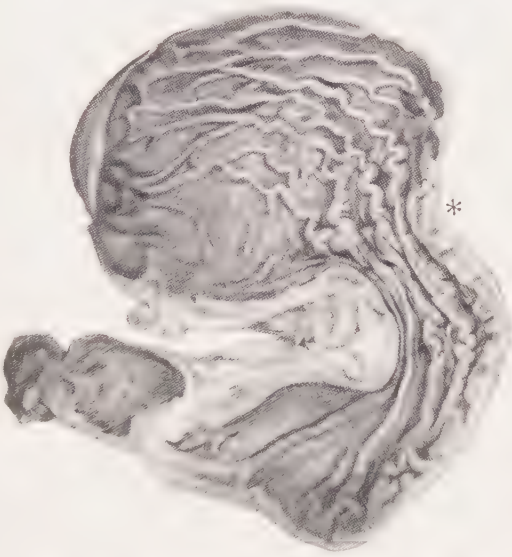


Abb. 105. Durchschnitt durch den Magen. Sehr deutliche Isthmusbildung (*) mit typischer Faltenanordnung. (Nach ASCHOFF.)

[1]) DIETLEN: Zitiert auf S. 399.
[2]) GROEDEL, F. M.: Zitiert auf S. 399.
[3]) MAGNUS: Bewegungen des Verdauungskanals. Asher-Spiro Bd. VII, S. 27. 1908.
[4]) EXNER: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 89, S. 253. 1902.
[5]) SICK, K.: Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 7.
[6]) FORSELL: Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 46, S. 311. 1925 u. Americ. journ. of roentgenol. a. radium Bd. 10, S. 87. 1923. Vgl. auch THORALL: Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 46, S. 338. 1925.

nicht schwierig. Nach Sick kennzeichnet eine Neigung des Wellenscheitels nach dem Magenausgang zu ihre Bewegungsrichtung. Da es neuerdings gelingt, mit Aufschwemmungen von kleinen Mengen Barium das Schleimhautrelief besser als früher bei der Röntgenaufnahme darzustellen[1]), so wird die Funktion und Bedeutung dieser Schleimhautbewegungen wohl bald noch klarer werden. Bei Katzen sah ich oft, daß nach starker elektrischer Vagusreizung die große Kurvatur gezackt erschien. Bei der Sektion zeigte sich dann ein außerordentlich ausgeprägtes Schleimhautrelief. Wenn man die Faltenbildungen des kontrahierten Leichenmagens sieht, wie sie Aschoff[2]) seinen Ausführungen über den Isthmus des Magens beigibt, so muß man sich wundern, daß die Erscheinung der kleinen Wellenbildung erst so spät die richtige Deutung erfahren hat (Abb. 105). Ob auch die kleinen Schleimhautfältelungen an der großen Kurvatur des Magen*corpus* die Neigung zu wellenförmigem Fortschreiten haben, scheint noch zweifelhaft zu sein. Vielleicht handelt es sich hier nur um wechselnde Kammerbildungen im Sinne Forsells. Daß beim Kinde feinschlägige Wellenbildungen vorkommen, haben Alwens und Husler[3]) beschrieben.

III. Die Bewegungen des leeren (nüchternen) Magens.

Boldireff[4]) wies zuerst nach, daß bei hungernden Hunden in Abständen von $1^1/_2$—$2^1/_2$ Stunden eine vorübergehende Verdauungstätigkeit auftritt, die von motorischen Vorgängen am Magen und Absonderung von Verdauungssäften begleitet ist. Diese Tätigkeit dauert 20—30 Minuten, während deren 10—20 rhythmische Magenkontraktionen auftreten.

Die Leertätigkeit des Magens ist später von Cannon und Washburne[5]) beim Menschen untersucht worden. Sie führten einen Gummiballon in den proximalen Teil des Magens ein und zeichneten in 20 Minuten 11—13 Hungerkontraktionen auf. Eingehend beschäftigten sich dann Carlson[6]), Rogers und Hardt[7]) sowie Bulatao und Carlson[8]) mit den Hungerkontraktionen. Aus ihren Untersuchungen geht hervor, daß außer regelmäßigen Kontraktionen, die mit ihrem Intervall von 20 Sekunden der Peristaltik entsprechen, noch andere Kontraktionen zu beobachten sind, die einen viel langsameren Rhythmus haben. Die Hungerkontraktionen wurden durch Insulindosen, die zu Hypoglykämie führten, gesteigert, durch intravenöse Traubenzuckerinfusionen aufgehoben, während der vom Blut aus nicht verwertbare Milchzucker unwirksam war. Die Traubenzuckerinfusion, die die Hungerkontraktionen beseitigte, war ebenfalls wirkungslos, wenn der Versuchshund pankreasdiabetisch gemacht war.

In neuester Zeit haben sich Weitz und Vollers[9]) mit den Bewegungen des nüchternen menschlichen Magens beschäftigt. Sie führten zwei Gummiballone in den Magen ein, von denen der eine mit Wasser, der andere mit Luft gefüllt war, und zeichneten die Bewegungen am Kymographion auf. Sie

[1]) Berg, H. H.: Schleimhautrelief im Magen bei verschiedenen Erkrankungen. Verhandl. d. Ges. f. inn. Med. 1926, S. 384.
[2]) Aschoff: Engpaß des Magens. Zitiert auf S. 402.
[3]) Alwens u. Husler: Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 19, H. 3. 1912.
[4]) Boldireff: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 18, S. 489. 1904.
[5]) Cannon u. Washburne: Americ. journ. of physiol. Bd. 29, S. 441. 1912.
[6]) Carlson: Americ. journ. of physiol. Bd. 31, S. 151. 1912.
[7]) Rogers u. Hardt: Americ. journ. of physiol. Bd. 38, S. 277. 1915.
[8]) Bulatao u. Carlson: Americ. journ. of physiol. Bd. 69, S. 107. 1924.
[9]) Weitz u. Vollers: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 47, S. 42. 1925; Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 102, S. 141. 1925. (Ältere Literatur über Tonusschwankungen.)

erhielten auf diese Weise im sonst leeren Magen zwei verschiedene Bewegungsformen. Zunächst außerordentlich regelmäßige Schwankungen, die den peristaltischen Wellen entsprachen. Sie können schon unterhalb der Kardia beginnen und in ihrer Frequenz individuell verschieden sein, durchschnittlich 24—40 in 10 Minuten. Das würde nach den früher angegebenen Zahlen der Frequenz der auch röntgenologisch beobachteten peristaltischen Wellen entsprechen. Daneben sahen sie aber langsamere Schwankungen, die sich deutlich von den peristaltischen Wellen unterschieden. Sie bezeichnen sie als *Tonusschwankungen*. Diese Tonusschwankungen erschienen entweder sehr langsam, in 1 Stunde, mit allmählichem Tonusanstieg und nachfolgendem jähen Abstieg, mitunter auch von der Dauer von 5—20 Minuten mit langsamem Tonusanstieg und -abfall oder aber in der Form kurzer Erhebungen von der Dauer von $^1/_2$—2 Minuten, die den langsamen Erhebungen aufgesetzt waren. Diese

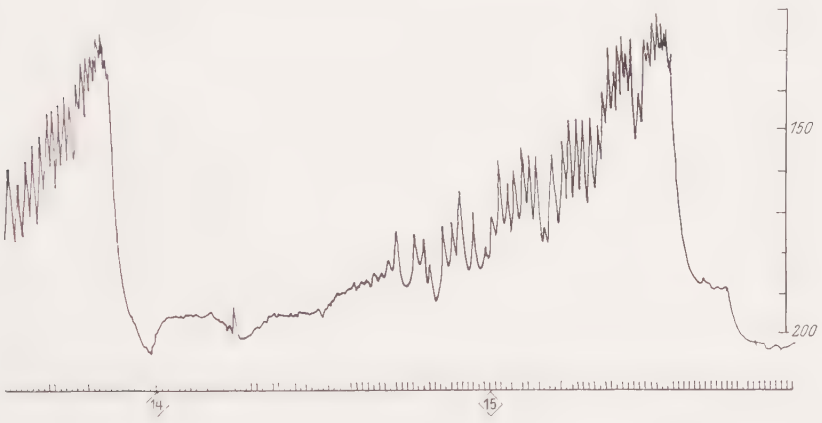


Abb. 106. Langsame Tonusschwankungen des nüchternen menschlichen Magens. Zeitschreibung in Minuten! Die Zahlen 14 und 15 bedeuten *Stunden* nach der letzten Nahrungsaufnahme. (Nach Weitz-Vollers.)

kurzen Erhebungen bezeichnen die Autoren als *Minutenschwankungen* und fanden sie ebenfalls als Veränderungen des Tonus auf (Abb. 106).

Die Untersuchungen sind sehr bemerkenswert, weil sie Bewegungsvorgänge am Magen wiedergeben, die sich im Laufe größerer Zeitabstände entwickeln (bis zu 16 Stunden Beobachtungsdauer, auch im Schlaf!) und deshalb kaum mit dem Auge, natürlich auch nicht mit dem Röntgenverfahren registrierbar sind. Daß es sich auch bei den Minutenschwankungen nicht um Peristaltik handelte, zeigten Weitz und Vollers dadurch, daß sie die Schwankungen in verschiedenen Magenteilen gleichzeitig aufnahmen und dabei vollkommen *synchrone* Kurven erhielten. Die Minutenschwankungen konnten sie mittels Pelotte auch durch die äußeren Bauchdecken aufnehmen, wobei sie denselben Rhythmus verzeichneten. Es zeigte sich ferner, und das ist ebenfalls charakteristisch, daß die Peristaltik zunahm bei ansteigender Minutenschwankung und daß die Minutenschwankungen sich stärker ausprägten bei ansteigender langsamer Tonusschwankung. Auf Grund ihrer Versuche kommen Weitz und Vollers zu der Anschauung, daß auch die sog. Hungerkontraktionen der amerikanischen Autoren nichts anderes sind als Tonusschwankungen, wie schon Boldireff angenommen hatte, allerdings ohne den tonischen Charakter zu beweisen.

Kürzlich hat Weitz[1]) das Vorkommen ähnlicher langsamer tonischer Schwankungen wie am Magen auch an anderen Organen mit glatter Muskulatur demonstriert.

IV. Der Pylorus.

Alle Versuche, die Funktion, die Reflexe und die Innervation der Magensphincteren zu analysieren, ohne gleichzeitig zu beachten, was oberhalb und unterhalb von Kardia und Pylorus vor sich geht, sind nur mit Vorsicht zu bewerten. Das gilt z. B. für alle Methoden, die Reflexe des Pylorus aus der Entleerungsgeschwindigkeit des Magens zu beurteilen. Nicht einwandfrei sind auch Versuche, die mit Einbindung eines Gummiballons in den Sphincter arbeiten. Durch die Dehnung des Pylorus kann nach den bekannten Gesetzen v. Uexkülls die Reaktionsbereitschaft des Sphinctermuskels verändert werden. Auch ist es fraglich, ob bei Einlegung einer Duodenalsonde, wie es neuerdings zur Aufklärung von Pylorusreflexen geschehen ist, die Sphinctertätigkeit ungestört bleibt.

O. Kestner hat in Anlehnung an die Untersuchungen von v. Uexküll u. a. an niederen Tieren Kardia und Pylorus mit reinen Tonusmuskeln verglichen, die keine verschiedene Länge, nur verschiedene Spannung haben. In der Ruhe sind die Sphincteren zwar geschlossen, aber sie sind so schlaff, daß sie keinerlei Widerstand besitzen. Infolgedessen kann der Inhalt leicht vorwärts und rückwärts fluten. Erst wenn die Sphincteren ein innervierender Reiz trifft, werden sie gespannt. Dann kann es sogar geschehen, daß die Sphincteren stundenlang den Magen von der Speiseröhre oder dem Duodenum getrennt halten, ohne zu ermüden. Sie verhalten sich dann ähnlich wie die Sphincteren an Blase und Mastdarm. Kestner weist allerdings darauf hin, daß dieser Vergleich der Magensphincteren mit den reinen Tonusmuskeln niederer Tiere auf eine andere Eigenschaft der Sphincteren nicht zutrifft. Da sie nämlich Teile der gesamten Magenmuskulatur sind, nehmen sie an den peristaltischen Funktionen teil, d. h. sie erschlaffen entsprechend der Bayliss-Starlingschen Regel beim Herannahen der peristaltischen Welle. Man kann in der Tat mit Hilfe dieser theoretischen Vorstellungen viele experimentelle Beobachtungen an Kardia und Pylorus erklären.

Die Bewegungen der Kardia beim Schlucken werden an anderer Stelle besprochen. Soweit die Öffnung der Kardia beim Brechakt und bei den rückläufigen Magenentleerungen in Frage kommt, verweise ich auf dieses Kapitel.

Wir besitzen noch keine sicheren Beweise, wie sich der Pylorus bei völlig *leerem, ruhendem Magen* verhält. Vermutlich liegen seine Wände aneinander, so daß von einem Offenstehen des Pylorus nicht gesprochen werden kann, aber der Tonus scheint äußerst gering zu sein. Daraus erklärt es sich wohl, daß die ersten flüssigen Portionen nach der Entfaltung sehr schnell den Magen verlassen können [Holzknecht und Jonas[2])]. Nur scheinbar steht damit im Widerspruch, daß der herausgenommene, isolierte und in Ringer überlebende Magen der Katze einen äußerst festgeschlossenen Pylorus zeigt, der auch mit hohem Druck nicht überwindbar ist, eine Beobachtung Sicks[3]), die ich oft bestätigen konnte. Hier liegt wohl ein Pylorusschluß vor, der durch den starken Reiz bei der Herausnahme des Magens hervorgerufen und analog den Beobachtungen an Tonusmuskeln niederer Tiere fixiert wurde. Dazu stimmt auch,

[1]) Weitz: Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1926, S. 371.
[2]) Holzknecht u. Jonas: Zitiert auf S. 399.
[3]) Sick u. Tedesco: Zitiert auf S. 400.

daß dieser feste und dauernde Pylorusschluß an dem Magen der überlebenden Katze zu vermeiden ist, wenn man einige Zeit vor der Herausnahme sämtliche, dem Magen zulaufenden postganglionären Nervenfasern durchschneidet und zur Degeneration bringt[1]).

Reizlose Flüssigkeiten können sehr schnell den Pylorus passieren. Das ist schon lange bekannt. Isotonische Salzlösungen und körperwarme Flüssigkeiten treten schneller hindurch als hypertonische oder kalte und heiße[2]). Trifft dagegen ein Reiz den Pylorus, dann ändert sich der Tonus. Dieser Reiz kann durch die verschiedensten Bedingungen gegeben sein. Diese Bedingungen sind in zahlreichen Versuchen studiert und haben die Grundlagen für die sog. *Pylorusreflexe* geliefert.

In den älteren Darstellungen der Tätigkeit des Pylorus wird die Regelung seiner Öffnung und Schließung im wesentlichen auf chemische und mechanische Reize von seiten des Duodenums zurückgeführt. In neueren Arbeiten wird die Bedeutung dieses regulierenden Duodenaleinflusses stark eingeschränkt oder völlig bestritten. Während O. Kestner[3]) (1924) auf Grund seiner Erfahrungen am Fistelhund und Klee[4]) (1919) nach Studien am Katzenmagen zu dem Ergebnis kommen, daß die rhythmische und periodische Zu- und Abnahme des Sphinctertonus des Pylorus sowohl von der peristaltischen Welle des Magens als auch von besonderen duodenalen und anderen Hemmungreflexen abhängig ist, weisen andere Autoren die Regulation des Pylorus allein der Magenperistaltik zu.

Wheelon und Thomas[5]) stellten bei Hunden mit Einführung von Ballonen in den Magen fest, daß der Öffnungsrhythmus des Pylorus mit dem Rhythmus der Bewegungen des präpylorischen Abschnittes (3—5 mal pro Minute) übereinstimme. Sie betonen, daß der ganze pylorische Abschnitt des Magens, einschließlich des Sphincters, als eine funktionelle Einheit aufzufassen sei, und verwerfen die Lehre von einem besonderen Reflex, der die Tätigkeit des Pylorus regele. McClure, Reynolde und Schwartz[6]) kamen auf Grund von Röntgenbeobachtungen am Menschen zu dem Ergebnis, daß sich der Pylorus nur unter dem Einfluß mehr oder weniger tiefer pylorischer Wellen auf etwa 10 Sekunden öffne, und lehnen die Salzsäurekontrolle des Pylorus ab. Bársony und Hortobágyi[7]) öffneten bei Hunden die Bauchhöhle und registrierten, ähnlich wie Wheelon und Thomas, mittels Ballon und Marey-Trommel. Mit dünner Kanüle ins Duodenum eingeführte Salzsäure in einer Menge bis zu 5 ccm in Konzentration bis zu 0,5% bewirkten keine Änderung der Peristaltik, des Pylorusspiels und des Magentonus. 5—10 ccm von 0,4—0,5% erzeugten schwache, von 10 ccm an aber ausgesprochene „muskuläre Magendepression". Sie führen die Muskeldepression auf die unangenehmen Empfindungen der Tiere zurück, die sie auf stärkere Säurereize haben, da die Muskeldepression bei narkotisierten Tieren ausblieb und bei wachen auch durch Berührung der Wunde mit Säure hervorgerufen wurde.

[1]) Cohnheim, O. u. Pletnew: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 69, S. 102. 1910.

[2]) Otto: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 52, S. 370. 1905. Weitere Literatur bei O. Cohnheim: Nagels Handb. d. Physiol.; vgl. auch J. Müller: Zeitschr. f. diät. u. phys. Therap. Bd. 8, H. 11. 1905.

[3]) Kestner, O.: Zitiert auf S. 402.

[4]) Klee: Pylorusinsuffizienz usw. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 129, S. 275. 1919.

[5]) Wheelon u. Thomas: Americ. journ. of physiol. Bd. 54, S. 460. 1921; Bd. 59, 1922; Journ. of laborat. a. clin. med. Bd. 6, S. 124. 1920; Bd. 7. 1922.

[6]) McClure, Reynolds u. Schwartz: Arch. of internat. med. Bd. 26, S. 410. 1920.

[7]) Bársony u. Hortobágyi: Wien. klin. Wochenschr. Jg. 37, S. 828. 1924.

Bársony und Egan[1]) setzten die Versuche mittels Gastroduodenalsonde und Röntgendurchleuchtung am Menschen fort und fanden nach Einspritzung von 3—7 ccm einer 0,2proz. Salzsäurelösung ins Duodenum weder im subjektiven Befinden der Versuchsperson noch in Tonus, Peristaltik, Pylorusspiel und Entleerung des Magens irgendeine sichtbare Änderung. Bei 10—12—15 ccm 0,35proz. HCl sahen sie Nachlassen des Tonus, Aufhören der Peristaltik und der Entleerung, also muskuläre Depression. Niemals änderte sich die Entleerung, wenn nicht am Magen eine muskuläre Depression eintrat. Die Autoren ziehen aus ihren Versuchen den weitgehenden Schluß, daß es einen duodenalen Pylorusreflex nicht gebe.

Die Ansichten haben sich demnach recht verschoben, und man wird sich an alle beobachteten Tatsachen halten müssen.

Daß die Öffnung und Schließung des Pylorus maßgebend von der Peristaltik beeinflußt wird, darf heute als anerkannt gelten und bedarf keiner weiteren Auseinandersetzung. Es fragt sich bloß, ist die Peristaltik wirklich nur der einzige Reflex, der den Pylorus beherrscht?

Dagegen sprach schon die Beobachtung Cannons an der Katze, die ich bestätigen kann, daß der Pylorus sich nicht vor jeder Welle öffnet, eine Tatsache, die auch beim Menschen hinreichend festgestellt ist. Bei Katze und Mensch kann man lebhafte Peristaltik sehen ohne Öffnung des Pylorus. Reizt man an der Katze den peripherischen Vagus, so kann man eine Zeitlang kräftige Entleerungen in das Duodenum hervorrufen, bis sich plötzlich der Pylorus schließt und trotz Weiterdauer der Peristaltik nichts mehr passieren läßt. Man sieht dann, wie die Wellen zum Pylorus hinlaufen und vor ihm erschlaffen [Klee[2])]. Es gibt demnach einen Pylorusschluß ohne Depression der übrigen muskulären Vorgänge am Magen [s. auch Stahnke[3])].

Auch die Behauptung Cannons, daß sich der Pylorus vor der Berührung mit festen Brocken schließt, wird bis jetzt nicht bestritten, ist allerdings kaum nachgeprüft. Beim Hunde gehen kleinere und weiche Stücke anstandslos hindurch [Kestner[4])]. Nicht mehr anzuerkennen ist die Vorstellung Cannons, daß es die Säure ist, die den Pylorus vom Magen aus *öffnet*.

Schwierigkeiten bereiten die *Duodenalreflexe*, d. h. die Reflexe, die vom Duodenum aus Einflüsse auf den Pylorus ausüben. Die Existenz solcher Reflexe hat seit den Untersuchungen von Hirsch, v. Mering, Moritz, Pawlow, O. Cohnheim, Tobler[5]) als sicher gegolten und ist, wie erwähnt, erst in neuester Zeit in Zweifel gezogen worden. Nachgewiesen ist, und diese Tatsache ist nicht widerlegt, daß man durch Anbringung bestimmter Reize im Duodenum die Entleerung des Magens durch den Pylorus hemmen kann. Tobler blies einen Gummiballon im Duodenum auf und sah, wie die Entleerung des Magens sistierte. Sicher ist auch, daß man durch Einbringung von Säure in das Duodenum beim Fistelhund die entleerenden Magengüsse auf einige Zeit aufheben kann. Ferner wurde bereits von v. Mering und Moritz festgestellt, daß die Füllung des Duodenums von Einfluß auf das Tempo der Magenentleerung war. (Einbringung von Milch in den abführenden Schenkel bei Duodenalfistelhunden.) Nach Pawlows Versuchen verursacht auch Fett im Duodenum eine Verzögerung der Entleerung.

[1]) Bársony u. Egan: Münch. med. Wochenschr. Jg. 72, S. 1242. 1925.
[2]) Klee: Zitiert auf S. 411.
[3]) Stahnke: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der neurogenen Entstehung des Ulcus ventriculi. Habilitationsschr. Berlin: Julius Springer 1924.
[4]) Kestner: Zitiert auf S. 402.
[5]) Sämtlich zitiert auf S. 409.

Alle diese Befunde sind von Nachuntersuchern bestätigt. Aber manches ist doch nicht klar. Zunächst ist es fraglich, ob die genannten Reize auch quantitativ als physiologische angesehen werden können. Reize, die stark auf sensible Nerven einwirken, können, wie ich mich oft an dekapitierten und decerebrierten Katzen überzeugen konnte, sofort die Magenentleerung aufheben, z. B. Reizung des Nerv. splanchnicus, Pressen der Hoden, Eröffnung der Bauchhöhle, Reizung eines sensiblen peripherischen Nerven usw. Hier liegen Reflexe vor, die auf dem Wege des Splanchnicus verlaufen. Cannon und Murphy[1]) sahen Pyloruskrampf nach Zerrung der Därme bei Operationen. Der Reiz muß sich also in den Experimenten in physiologischen Grenzen halten, was natürlich oft schwer zu bestimmen ist. Eine Beobachtung Toblers und O. Cohnheims kann ich auf Grund eigener Versuche bestätigen, nämlich, daß sich bei Duodenalfistelhunden der Magen bedeutend langsamer entleert, wenn man die einzelnen Mengen Mageninhalt, die aus der Fistel herausfließen, mittels Bürette und dünnem Schlauch wieder in den abführenden Schenkel des Duodenums einführt. Wenn man das vorsichtig macht, kann wohl ein pathologischer Reiz nicht angenommen werden. Auch braucht der Säuregrad, der die Magenentleerung hemmt, nicht die physiologische Norm zu übersteigen. Das ergibt sich daraus, daß der beim Fistelhund entleerte saure Mageninhalt bereits in Mengen von 10 ccm die Magenentleerung zu bremsen vermag. Nach Schellworth[2]) vermögen $^1/_{320}$ n-Salzsäure, $^1/_{120}$ n-Milchsäure, $^1/_{640}$ n-Essigsäure den Reflex auszulösen. Es scheint, daß der Schwellenwert der Rezeptionsorgane des Darms mit dem Schwellenwert der menschlichen Geschmacksorgane für dieselben Säuren übereinstimmt. Wie O. Cohnheim und seine Mitarbeiter[3]) feststellten, kann der Reflex durch Einführung von kleinen Mengen von Novocain in den Darm gelähmt werden. Nach denselben Autoren[4]) sieht man auch an anderen Darmabschnitten, daß sich auf Berührung mit Säure oberhalb der berührten Stelle ein Kontraktionsring bildet, der den Darm fest abschließt. Danach wäre der Säurereflex nicht spezifisch für den Pylorus[5]).

Aus alledem geht hervor, daß durch Säure im Duodenum die Magenentleerung gehemmt werden kann, daß wahrscheinlich dabei eine Kontraktion des Sphincters auftritt und daß dieser Reflex schon bei Säuremengen vorkommt, die noch in physiologischen Grenzen liegen. Wenn Bársony und seine Mitarbeiter am Menschen mit der Gastroduodenalsonde die Hemmung der Magenentleerung erst bei höheren Konzentrationen fanden, die sie nicht mehr als physiologisch ansehen, so müßte noch festgestellt werden, ob die Sonde an sich nicht als abnormer Reiz den normalen Reflexablauf beeinflußt hat. Ballonversuche sind aus den oben angedeuteten Gründen nicht beweisend.

In der Pathologie hat man allerdings dem duodenalen Säurereflex eine übertriebene Bedeutung zugemessen.

Eine weitere Frage ist, ob der Säurereflex des Darms isoliert Pylorusschluß hervorruft oder ob das Primäre die Herabsetzung der Peristaltik bzw. des Tonus ist, die erst sekundär die peristaltisch-reflektorische Öffnung des Pylorus hemmt. Es ist möglich, daß bei starkem Säurereiz, wie Bársony und Egan[6]) beobachteten,

[1]) Cannon u. Murphy: Ann. of surg., April 1906 (zit. nach Magnus: Asher-Spiro 1908).
[2]) Schellworth: Zeitschr. f. Biol. Bd. 76, S. 119. 1922.
[3]) Best, F. u. O. Cohnheim: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 69, S. 114. 1910.
[4]) Best, F. u. O. Cohnheim: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 69, S. 113. 1910.
[5]) Vgl. O. Kestner: Der biologische Bauplan des Magens. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 205, S. 37. 1924.
[6]) Bársony u. Egan: Zitiert auf S. 422.

die allgemeine Muskeldepression im Vordergrund steht. Auch Kirschner und Mangold[1]) sahen auf Säurereiz ebenso wie nach Öl im Duodenum Abschwächung der Antrumkontraktionen. Bei schwachem Reiz bestehen auch andere Möglichkeiten. Reizt man bei einer decerebrierten Katze den Splanchnicus mit schwachen Strömen, so sistiert zuerst die Magenentleerung. Es passiert nichts mehr den Pylorus, obwohl noch peristaltische Wellen zum Pylorus hinlaufen. Erst später erfolgt die Hemmung der Peristaltik. Es scheint demnach der Pylorus zuerst und empfindlicher zu reagieren als die Peristaltik. Bei kräftigem Splanchnicusreiz reagieren allerdings Magen und Pylorus insofern gleichsinnig als der Magenkörper erschlafft und die Sphincteren sich schließen, also beide Faktoren gleichzeitig die Hemmung der Magenentleerung bedingen.

Nach O. Kestner wird der Säurereflex nicht auf extragastrischen Bahnen fortgeleitet, sondern intramural auf dem Wege der autonomen Plexus. Einwandfrei entschieden ist diese Frage aber noch nicht, wenn auch Versuche von Cannon[2]) mit Ausschaltung der extragastrischen Nervenbahnen und von Aldehoff und v. Mering[3]) mit Exstirpation des Ganglion coeliacum dafür zu sprechen scheinen.

Sehr viel zweifelhafter als der Säurereflex des Darmes ist der sog. Fettreflex, wenigstens soweit unter Fettreflex ein Pylorusschluß durch Fett gemeint ist. Pawlow stellte nur eine Verlangsamung der Magenentleerung auf Fett fest. In seiner bekannten Monographie über die Arbeit der Verdauungsdrüsen betont er, daß nach Einbringung von Öl in den Magen und den Darm eine mit Galle und Pankreassaft emulgierte Flüssigkeit aus dem Magen fließt. Klee und Klüpfel[4]) führten bei einem Hund, der eine Magen- und eine Duodenalfistel trug, 25 ccm Öl in das Duodenum ein und sahen $^3/_4$ Stunden lang gallige, ölige Emulsion und reine Galle aus der Magenkanüle fließen. Ließen sie dann eosingefärbte 0,2proz. Salzsäure in das Duodenum, so lief nicht ein Tropfen der gefärbten Flüssigkeit aus dem Magen heraus. Die Meinung, daß sich der Pylorus auf Fett schließt, wird auch dadurch widerlegt, daß v. Tabora und Dietlen[5]) nach Einführung von Öl in den Magen den Sphincter pylori im Röntgenbild dauernd offen sahen. Ferner ist bereits von Boldireff[6]) der Übergang von Galle und Pankreassaft in den Magen nach Ölfütterung beschrieben. Es ist nach allen diesen Versuchen sicher, daß *neutrales* Öl *keinen* Pylorusschluß hervorruft. O. Kestner[7]) hat die Ansicht geäußert, daß der Fettreflex erst nach der Spaltung des Fettes auftrete[8]). Er wäre demnach ein Fettsäurereflex. Dann müßte der Reflex eine sehr lange Latenz haben. Wahrscheinlich ist, daß der sog. Fettreflex wenigstens im Anfang nichts anderes ist als eine Herabsetzung des Magentonus und der Peristaltik bei *schlaffem* Pylorus.

V. Die Innervation der Magenbewegungen.

Der Magen steht ebenso wie der untere Oesophagus und der Darm unter der Einwirkung eigener, in seiner Wand gelegener nervöser Geflechte und Ganglienzellen, die ihn auf bestimmte Reize hin zu rhythmischen Spontanbewegungen befähigen. Diese nervösen Elemente besitzen eine weitgehende Unabhängigkeit vom zentralen Nervensystem. Außerdem wird der Magen be-

[1]) Kirschner u. Mangold: Zitiert auf S. 414. [2]) Cannon: Zitiert auf S. 399.
[3]) Aldehoff u. v. Mering: Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1899, S. 335.
[4]) Klee u. Klüpfel: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 27, S. 785. 1914.
[5]) v. Tabora u. Dietlen: Zitiert auf S. 414.
[6]) Boldireff: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 18, S. 457. 1904.
[7]) Kestner, O.: Zitiert auf S. 423.
[8]) Vgl. dazu Tönnis u. Never: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 207, S. 24. 1925.

einflußt durch Impulse, die ihm auf den parasympathischen und sympathischen Bahnen des Vagus und Splanchnicus zugeleitet werden. Die Bedingungen, unter denen das gesamte nervöse System Einfluß auf die Magenbewegungen gewinnt, sind außerordentlich häufig untersucht und nachgeprüft worden. Ein klares Bild über den heutigen Stand unserer Kenntnisse von diesen innervatorischen Vorgängen wird man nur gewinnen können, wenn man aufs sorgfältigste die angewandte Versuchsmethodik beachtet. Sehr viele Widersprüche in der Literatur lassen sich dann aufklären. Betrachtet man die Angaben über die Innervationsverhältnisse des Magens von diesem Standpunkt aus, so gestalten sie sich zwar nicht einfach, aber doch weniger unübersehbar, als man vielfach annimmt. Auf die Wiedergabe mancher Arbeiten, die nur alte Fehler, aber keine neuen Gesichtspunkte oder neue Tatsachen lieferten, darf verzichtet werden.

Die wesentlichsten Fortschritte, die in den letzten 20 Jahren auf dem Gebiet der Mageninnervation erzielt wurden, beruhen auf anatomisch-histologischen Arbeiten, Versuchen am überlebenden Organ, dem Röntgenverfahren, der Anwendung parasympathico- und sympathicomimetischer Gifte und auf Arbeiten an den für Reflexversuche besonders geeigneten enthirnten und Rückenmarkstieren.

In systematischen Untersuchungen haben L. R. Müller[1]) und seine Mitarbeiter, besonders W. Brandt[2]), die anatomischen und histologischen Fragen der Mageninnervation bearbeitet. Die Darstellung der nervösen Elemente in der Magenwand scheint sehr schwierig zu sein. Bei Tieren lassen sich die Verhältnisse leichter klären als beim Menschen. L. R. Müller und Brandt fanden an den Knotenpunkten der intramuskulären Plexus massenhaft Ganglienzellen. Unter den Ganglienzellen unterscheiden sich kleinere submuköse Zellen, mittelgroße Zellen in der Muskulatur des Gesamtmagens und schließlich kräftige pyramidenförmige Zellen in der Muskulatur des Canalis pyloricus und des Sphincter pylori, wo überhaupt die Zellen am zahlreichsten sind (Abb. 107 u. 108). Über den Verlauf der extragastrischen Nervenbahnen finden sich bei L. R. Müller und bei Brandt nähere Angaben. Aus ihnen soll hervorgehoben werden, daß die Hauptfasermasse des linken Vagus zum Magen zieht, während der rechte Vagus einen starken Ast zu dem sympathischen Ganglion semilunare dextr. abgibt (außerdem zur Leber). Einen starken Sonderast des linken Vagus erhält der präpylorische Kanal. Letzteres stellt auch Stahnke[3]) am Hundemagen fest. Vagus- und Sympathicusfasern verflechten sich vielfach und ziehen dann gemeinsam zum Magen. Doch kann man auch völlig isolierte sympathische Äste feststellen. Ein rein sympathischer Nerv ist z. B. der Ramus cardiacus, der vom linken Semilunarganglion nach der Kardia hinzieht. Die Kardia ist reichlich mit den Ausläufern beider Vagi umschlungen[4]).

Aus den histologisch-embryologischen Untersuchungen von Erik Müller[5]) geht hervor, daß hinsichtlich der nervösen Geflechte in der Darmwand große Unterschiede zwischen niederen und höheren Tieren bestehen. Es finden sich z. B. nach E. Müller im Darmnervensystem niederer Tiere nur diffuse Nervennetze aus Vagus- und Sympathicusursprüngen, während sich beim höheren Wirbeltier auch freie Neurosen nachweisen lassen. Danach darf man wohl Rückschlüsse vom Kaltblütermagen auf den Säugetiermagen nur mit Vorsicht ziehen.

Nähere Angaben über die Topographie der extragastrischen Nervenbahnen zu Durchschneidungsversuchen finden sich bei Magnus[6]). Will man die Nerven zur Degeneration bringen, muß man sie postganglionär durchschneiden, was oft nur unvollständig gelingt, da manche Fasern ihre Ganglien äußerst peripher haben. Die Vagi lassen sich leicht am Hals,

[1]) Müller, L. R.: Die Lebensnerven. Berlin: Julius Springer 1924.

[2]) Brandt, W.: Die Innervation des Magens. Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre Bd. 5, S. 302. 1920.

[3]) Stahnke: Zitiert auf S. 422 u. Arch. f. klin. Chir. Bd. 132, S. 1. 1924.

[4]) Vgl. auch Perman: Arkiv f. zool. Bd. 10, Nr. 11. Stockholm 1916, u. Paschkis u. Orator: Wien. klin. Wochenschr. Jg. 36, H. 2, S. 26; Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 67, S. 515. 1923.

[5]) Müller, E.: Über die Entstehung des Sympathicus und Vagus bei Selachiern. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 94, S. 208. 1920.

[6]) Magnus: Bewegungen des Verdauungsrohres. Tigerstedts Handb. d. physiol. Methodik Bd. II, S. 493. 1908.

schwerer im Brust- und Bauchteil durchschneiden, hier aber kaum noch mit Sicherheit isoliert reizen. Die Splanchnici reizt und durchschneidet man am besten retroperitoneal, indem man hinten unterhalb des Zwerchfells eingeht.

1. Der isolierte Magen.

Nimmt man den Hunde- oder Katzenmagen aus dem Körper und beobachtet ihn in einer feuchten Kammer [Hofmeister und Schütz[1])] oder in Ringerlösung [Sick und Tedesco[2])], so führt er ebenso wie der Darm rhythmische Bewegungen aus. Dehnt man den Magen durch Füllung, läßt sich der

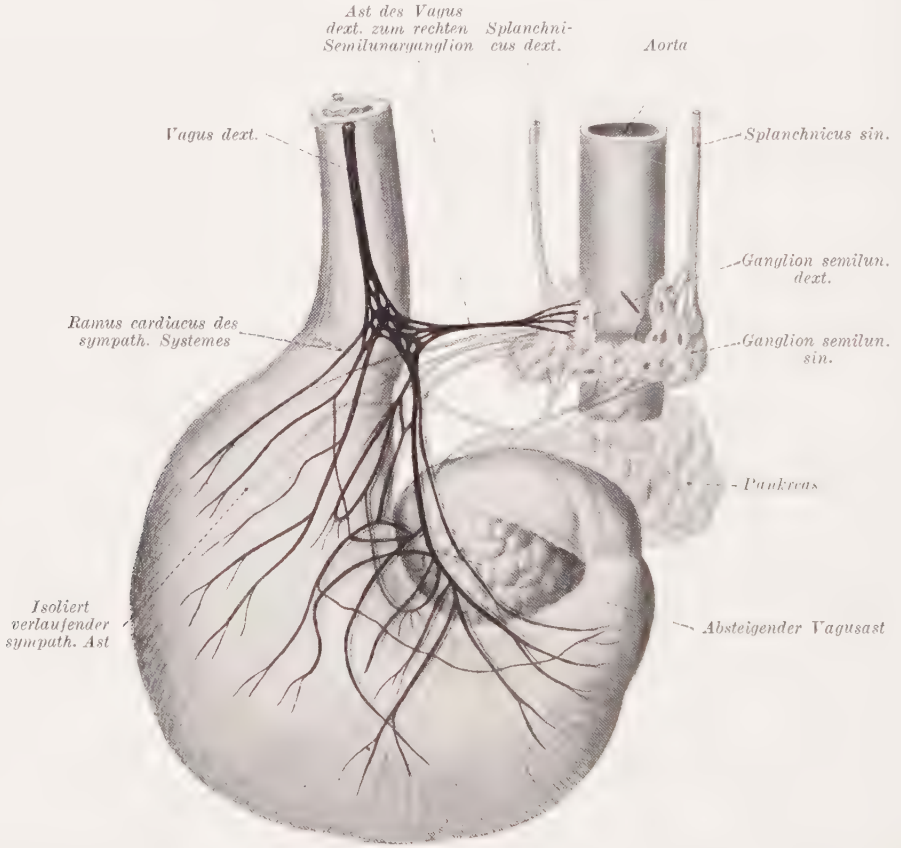


Abb. 107. Innervationsverhältnisse der Hinterfläche des Magens. (Magen von links nach rechts gedreht, Vagusäste schwarz, sympathische Äste grau.) (Aus L. R. Müller, Lebensnerven.)

Ablauf der peristaltischen Welle verfolgen. Die Sphincteren sind dabei fest geschlossen, obwohl die Peristaltik über sie hinwegläuft (s. unten). Schneidet man aber sämtliche zum Magen verlaufenden Äste des Vagus und Splanchnicus 8 Tage vor der Herausnahme des Magens per laparotomiam durch, so öffnet und schließt sich der Pylorus rhythmisch mit der Peristaltik [O. Cohnheim und Pletnew[3])]. Daraus geht hervor, daß der Pylorussphincter durch Reizung

[1]) Hofmeister u. Schütz: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 20, S. 1. 1885.
[2]) Sick u. Tedesco: Zitiert auf S. 400.
[3]) Cohnheim, O. u. Pletnew: Zitiert auf S. 421.

der intakten extragastrischen Nerven bei der Herausnahme in einen verstärkten Tonus versetzt wird.

Entsprechend den Untersuchungen von Magnus[1]) am Darm sahen Sick und Tedesco am plexushaltigen Ringmuskelstreifen automatische Bewegungen, die den plexusfreien Muskelstreifen fehlten. Dagegen erwies sich der plexusfreie Streifen noch reizbar, denn er kontrahierte sich auf den mechanischen Reiz der Dehnung. Tezner und Turold[2]) untersuchten Muskelringe vom menschlichen, frisch resezierten Magen und fanden rhythmische Bewegungen, die besonders

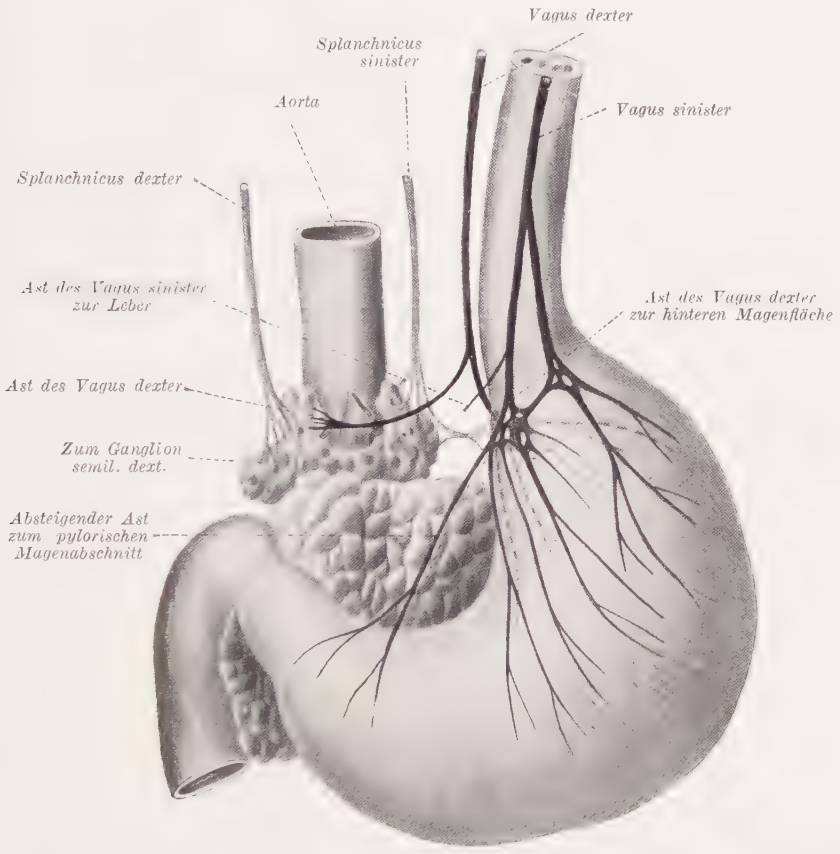


Abb. 108. Innervationsverhältnisse auf der Vorderfläche des Magens. (Vagus schwarz, Sympathicus grau, die punktierten Linien: Äste des hinteren Vagus.) (Aus L. R. Müller, Lebensnerven.)

regelmäßig in der Gegend des Pylorus waren. Auch bei kleinen Säugern, wie der Ratte, sind spontane Kontraktionen des herausgenommenen Magens nachweisbar und zeigen deutlich Abhängigkeit vom Füllungszustand[3]).

Eingehender als am Warmblütermagen sind die Bewegungsvorgänge am isolierten Froschmagen untersucht worden. Auch hier wurden entweder der gesamte

[1]) Magnus: Zitiert auf S. 416.
[2]) Tezner u. Turold: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 12, S. 275. 1921.
[3]) Hecht, P.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 136, S. 296. 1921.

Magen, ein Muskelring oder ein beliebiges Stück des Magenmuskels geprüft. Die Spontanbewegungen des Magens wurden festgestellt, und die alte Frage, ob sie myogen (Grützner) oder neurogen (P. Schultz) seien, wurde vielfach erörtert. Angaben über die ältere Literatur, die bis auf Goltz (1872) zurückgeht und die Arbeiten von P. Schultz, Grützner, Barbera, Winkler, Kautzsch, Hopf, Morishima und Fujitani, Stübel, R. Müller, Dixon, Fruböse berücksichtigt, finden sich bei Hecht[1]). In neuerer Zeit haben sich Mangold und Hecht[2]), Poos[3]), Gellhorn und Budde[4]) mit dem isolierten Froschmagen beschäftigt.

Hecht fand die spontanen, automatischen Bewegungen an sämtlichen Abschnitten des Froschmagens, aber doch deutliche Unterschiede zwischen der kardialen und der pyloralen Hälfte des Magens. Diese Verschiedenheiten zeigten sich besonders, wenn man die Schleimhaut abzog. In dem kardialen Teil waren die automatischen Bewegungen und die Erregbarkeit auf faradische Reizung lebhafter, wenn die Schleimhaut (mit Submucosa) erhalten war. Daher vermuten Mangold und Hecht, daß der submuköse Plexus (Meissner) hier Vermittler der automatischen Bewegungen sei. Dagegen fand Hecht im Pylorusteil eher eine hemmende Wirkung des Schleimhautanteils und schreibt die Automatie hier dem muskulären Auerbachplexus zu.

Auch Gellhorn und Budde fanden wesentliche Unterschiede im Verhalten des Fundus- und Pylorusteils des isolierten Froschmagens. Sie finden die Erregbarkeitsschwelle im Fundusteil niedriger als im Pylorusteil. Dagegen ist die Erregungsleitung in der Richtung Kardia-Pylorus ungehemmter, so daß elektrische Reize, die von der Kardia aus zu einer Kontraktion des Pylorusteils führen, umgekehrt vom Pylorusteil aus dem Kardiateil ruhig lassen. Die Muskulatur des Fundusteils ist dehnbarer als die des Pylorusteils. Die Automatie wird durch starke Belastung am Fundusteil geschwächt, während sie am Pylorusteil unverändert bleibt. Die Ergebnisse von Budde und Gellhorn hinsichtlich der Erregungsleitung stimmen nicht überein mit früheren Versuchen von Poos. Poos fand am ganzen Magen die Erregungsleitung vom Pylorus zur Kardia kürzer als umgekehrt und entsprechend auch die fortgeleitete Kardiakontraktion größer als am Pylorusteil, ein Widerspruch, der vorläufig noch nicht geklärt ist[5]). Im übrigen stellt auch er fest, daß jedes an beliebiger Stelle des Magens excidierte Muskelstück spontaner, rhythmischer Bewegungen fähig ist. Eine koordinierte Tätigkeit des Froschmagens ist aber nur bei gänzlichem Unversehrtsein des Magens möglich und vom Füllungszustand abhängig.

Hier seien auch die Versuche erwähnt, die *Aktionsströme des Magens* aufzunehmen. Die elektromotorischen Erscheinungen am Magen wurden schon 1912, bald nachdem die ersten Untersuchungen über die elektrischen Erscheinungen an glatten Muskeln bekannt geworden waren, von Stübel[6]) untersucht. Am isolierten oder in situ befindlichen Froschmagen, sowie am Muskelmagen von Vögeln (Taube, Henne, Ente) konnte Stübel mit Hilfe des Thomsonschen Spiegelgalvanometers und des kleinen Edelmannschen Saitengalvanometers rhythmische Aktionstromwellen nachweisen, die durch Reizung oder Durchschneidung des Vagus beeinflußt wurden. Bei Vagusreizung nahm die Größe der Erregungswellen erheblich zu. Auch Tschermak[7]) konnte vom isolierten Froschmagenring ein „Elektrogastrogramm" aufnehmen, dessen Kurvenerhebung der des gleichzeitig aufgenommenen Mechanogramms vorausging. Später haben Alvarez und Mahoney[8]) an isolierten und freigelegten Mägen von Hund, Katze und Kaninchen Elektrogastrogramme aufgezeichnet. Sie fanden 3 bis

[1]) Hecht, P.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 182, S. 178. 1920.
[2]) Mangold: Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 16.
[3]) Poos: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 201, S. 83. 1923.
[4]) Gellhorn u. Budde: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 200, S. 604. 1923. — Budde u. Gellhorn: Ebenda Bd. 203, S. 170. 1924.
[5]) Siehe unter „Brechakt", S. 449.
[6]) Stübel: Pflügers Arch. Bd. 143, S. 381. 1912.
[7]) Tschermak: Elektrogastrogramm. Pflügers Arch. Bd. 175, S. 165. 1919.
[8]) Alvarez and Mahoney: American journ. of physiol. Bd. 58, S. 476. 1922 und Bd. 64, S. 371. 1923.

4 Negativitätswellen pro Min., die pyloruswärts verliefen. Daneben zeigte die Kardiagegend noch 6—20 kleinere Schwankungen pro Min. Das Duodenum kam gewöhnlich erst in Erregung, wenn die Welle vom Magen her den Pylorus erreicht hatte, doch scheint in der Pyloruslinie eine Art Blockierung der Erregung einzutreten. Katsch und Kaufmann[1]) registrierten die Aktionsströme mit dem klinischen Elektrokardiographen und zeichneten am freigelegten Hundemagen etwa alle 20 Sek., aber nicht ganz regelmäßig, träge große Stromschwankungen auf. Dagegen war die Aufnahme von Elektrogastrogrammen beim Menschen schwierig und anscheinend durch hemmende Impulse beeinträchtigt.

Daß der Magen ähnlich dem Herzen über Muskelgewebe verfügt, das speziell der Reizbildung oder Reizleitung dient, ist zwar nicht unmöglich (Keith. Alvarez), aber noch nicht bewiesen.

Vergleicht man die Beobachtungen am isolierten überlebenden Magen mit den Untersuchungen am überlebenden Darm, so ergibt sich in wesentlichen Punkten Übereinstimmung. Die rhythmischen Bewegungen sind gebunden an die intramuralen nervösen Plexus. Vor allem kommt der myenterische Auerbachplexus in Betracht. Als Reiz dient die Dehnung. Die Funktion des submukösen Plexus und der verschiedenen freien Ganglienzellen ist noch nicht geklärt.

2. Der Einfluß des extragastrischen Vagus und Sympathicus.

Die Einflüsse der extragastrischen Nervenbahnen lassen sich in der Weise feststellen, daß man beide Nervengruppen oder eine derselben ausschaltet oder die Nerven reizt. Auch kann man den Erregungszustand des Vagus und Sympathicus durch Eingriffe in das Zentralnervensystem steigern. „Benutzt man das Durchschneidungsverfahren, so muß man denjenigen Nerven, dessen Wirkung man studieren will, intakt lassen und seinen Antagonisten ausschalten. Die Änderung der Magentätigkeit, die man dann beobachtet, vergleicht man nicht mit der eines gesunden, doppelt innervierten Magens, sondern mit einem Magen, bei dem beide Nervengruppen ausgeschaltet sind" [Magnus[2])].

Wählt man das Verfahren der Nervenreizung, so sind ebenfalls manche Fehlerquellen möglich. Vagus und Sympathicus sind nach heutiger Anschauung wohl nur als Leitungsbahnen zu betrachten. Das Wesen der an der Zelle des Erfolgsorgans eintretenden Hemmung und Erregung ist noch nicht klar. Jedenfalls scheint für den Effekt der Reizwirkung der Zustand des Erfolgsorgans von Wichtigkeit zu sein. Schon 1906 wies O. Cohnheim[3]) darauf hin, daß möglicherweise entsprechend den Uexküllschen Regeln eine von außen kommende Erregung je nach dem Tätigkeitszustande des Magens sowohl Vermehrung wie Verminderung der Bewegungen bewirken kann. Besonders ist dies bei den Sphincteren des Magens zu beachten. Es ist vermutlich auch nicht gleichgültig für die Wirkung einer Nervenreizung, ob man den Magenkörper dehnt und die Sphincteren in Ruhe läßt oder ob man die Sphincteren dehnt und den Magen leer läßt. Wahrscheinlich sind manche Widersprüche in der Literatur auf die sog. Ballonmethode zurückzuführen. Liegt ein Ballon im Sphincter pylori, so wird zunächst der Pylorus in einen unphysiologischen Spannungszustand versetzt. Erfolgt ein Nervenreiz und der Ballon wird komprimiert, so ist schwer zu sagen, ob der Nerveneinfluß direkt auf den Sphincter pylori einwirkt oder ob der Reiz an dem oberhalb gelegenen Pylorusabschnitt angreift, der dann seinerseits den Pylorus beeinflußt. Deshalb sind alle Untersuchungs-

[1]) Katsch: Handb. d. inn. Med. (Mohr-Stähelin) II. Aufl. S. 329. 1926.
[2]) Magnus: Experimentelle Grundlagen für die nervösen Magenstörungen. Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1924.
[3]) Cohnheim, O.: Nagels Handb. d. Physiol. d. Menschen Bd. II, 1. 1906.

ergebnisse, die mit Einführung eines Ballons in den Pylorus gewonnen sind, nicht beweiskräftig. Das gilt auch für die Resultate, die Wheelon und Thomas[1]) erzielten, wenigstens soweit sie den Pylorus betreffen. Sie sahen nach Vagusreiz hemmende und erregende Wirkung auf den Sphincter und bekamen auf Splanchnicusreiz wechselnde Ergebnisse. Für die Feststellung der Nervenwirkung auf die Sphincteren kommt nur ein Verfahren in Betracht, daß die Beobachtung der Sphincteren gestattet, ohne die Sphincteren selbst zu tangieren. Ferner ist wichtig, daß man nicht vor der Nervenreizung pathologische Hemmungen setzt. Öffnet man z. B. die Bauchhöhle, so treten Hemmungen auf, die den Effekt einer Vagusreizung völlig verdecken können. Jakobj[2]), der 1892 bei Katzen und Kaninchen den Vagus bei eröffneter Bauchhöhle reizte, sah deshalb einen erregenden Einfluß des Vagus erst dann, wenn er vorher die hemmenden Splanchnici durchschnitten hatte. Auch bei anderen Untersuchungen lagen wohl hemmende Reflexe vor, z. B. bei den negativen Ergebnissen von Borchers[3]).

Die Reizung des nicht durchschnittenen Vagus ist nicht gleichzusetzen mit der Reizung des peripherischen Vagusstumpfes. Bei Reizung des intakten Vagus kommt es gleichzeitig zur Erregung der zentripetalen *und* zentrifugalen Fasern, dadurch können andere Wirkungen erzielt werden. Klee[4]) bekam an der Katze bei Reizung des peripheren Vagusstumpfes darmwärts gerichtete Magenentleerung, bei Reizung des intakten Vagus aber Erbrechen, ebenso Stahnke[5]) bei Hund und Mensch. Wichtig ist die Intensität und Frequenz des zur Reizung benutzten elektrischen Stroms. Schon v. Openchowskis[6]) und Langleys[7]) Versuche an der Kardia wiesen darauf hin. Veach[8]) hat es neuerdings bestätigt. Werden bei der Reizung sehr starke Ströme verwendet, so ist mit der Bildung von störenden Stromschleifen zu rechnen. Auch die Narkose kann die Bewegungen des Magens stören und Reflexe hemmen. Benutzt man zwecks Ausschaltung der Narkose das Sherringtonsche Verfahren der Decapitation oder Decerebration, so muß man die Änderungen übersehen, die allein durch diesen Eingriff gesetzt werden. Bei der Decapitation wird der Kopf mitsamt der Medulla oblongata entfernt, das Vaguszentrum ist ausgeschaltet. Der Magen steht nur unter Einfluß der im Rückenmark liegenden, hemmenden sympathischen Zentren. Ganz anders als bei dieser Rückenmarkskatze liegen die Dinge bei der Decerebration. Hier geht der Schnitt durch die Gegend der vorderen Vierhügel. Die Zentren der vegetativen Nerven sind erhalten, beide Nervenbahnen stehen unter erhöhtem Tonus, wobei der Vagustonus überwiegt [Klee[9])]. Schließlich ist zu beachten, daß auf Reizung eines der vegetativen Nerven nicht ein isolierter Magenteil allein reagiert, sondern der ganze Magen mit seinen anschließenden Abschnitten. So treibt z. B. Vagusreizung den Inhalt des gefüllten Oesophagus mit peristaltischen Wellen durch die sich öffnende Kardia in den Magen. Dieser wird durch denselben Vagusreiz in erhöhten Tonus versetzt, die Peri-

[1]) Thomas u. Wheelon: The nervous control of the pyloric sphincter. Journ. of laborat. a. clin. med. Bd. 7, S. 375. 1922.

[2]) Jakobj: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 29, S. 171. 1892. (Dort ältere Literatur über Vaguswirkung.)

[3]) Borchers: Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 162, S. 19. 1921.

[4]) Klee: Zitiert auf S. 411.

[5]) Stahnke: Zitiert auf S. 425 u. Würzburger Abhandl. a. d. Gesamtgebiet d. Med., N. F. Bd. 2, H. 7.

[6]) v. Openchowski: Arch. f. Physiol. 1883, S. 455.

[7]) Langley: Journ. of physiol. Bd. 23, S. 407. 1898.

[8]) Veach: Americ. journ. of physiol. Bd. 71, S. 229. 1925.

[9]) Klee: Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 19, S. 1044.

staltik wird angeregt, die peristaltischen Wellen öffnen rhythmisch den Pylorus usw. Aus allen diesen Gründen ist das Röntgenverfahren für die Beurteilung des Reizerfolgs, soweit die Gesamtheit der Magenbewegungen und die Magenentleerung in Betracht kommt, die einwandfreieste Methode.

3. Der Magen nach Ausschaltung des Vagus und Sympathicus.

Läßt man den Magen in situ und schaltet die an ihn herantretenden Nervenbahnen aus, so sind noch nicht dieselben Bedingungen gegeben wie beim isolierten Magen. Der Magen steht noch unter der Einwirkung von Substanzen, die ihm auf dem Blutwege zugeführt werden. Inkretorische und humorale Einflüsse können ihn beeinflussen. Für die sympathischen Bahnen ist von Bedeutung, ob man nur die Splanchnici durchschneidet oder auch das Ganglion coeliacum exstirpiert oder alle splanchnischen Äste postganglionär durchtrennt.

Durchschneidet man die Vagi und die Splanchnici, so sind die Ausfallserscheinungen, die man am Magen feststellen kann, nach Cannon[1]) nicht bedeutend. Die Peristaltik und die rhythmische Funktion des Pylorus sind erhalten. Klee[2]) fand bei Vago- und Splanchnicotomie an der decapitierten Katze die Peristaltik anfänglich lebhafter, als sie durchschnittlich beim normalen lebenden Tier gesehen wurde. Der Grund ist wohl in dem Wegfall der Hemmungen zu sehen, die beim normalen Tier infolge des Aufbindens einzutreten pflegen. Aber es fanden sich doch wesentliche Unterschiede in der *Entleerung* des Magens. Die Entleerung des Magens war im akuten Versuch im ganzen träger als beim normalen und, was noch bemerkenswerter ist, der Magen entleerte sich nicht völlig, es blieb ein deutlicher Speiserest im Fundusteil des Magens zurück. Auch bei anderen Versuchsanordnung schien der Tonus nach Ausschaltung der beiden Nervengruppen geringer. Beim lebenden Tier scheint sich diese Motilitätsstörung an der Katze bald auszugleichen (Cannon). Versuche mit starker Belastung des Magens nach solchen kombinierten äußeren Nervendurchschneidungen sind anscheinend nicht gemacht worden, wären aber sehr wichtig, um die volle Leistungsfähigkeit des Magens zu beurteilen. Bickel[3]) und seine Mitarbeiter, besonders Watanabe[4]), kommen neuerdings mit Hilfe des Röntgenverfahrens und der Duodenalfistel in Versuchen an Hunden zu dem Ergebnis, daß nach kombinierter Vago-Splanchnicotomie der Tonus des Magens sinkt und die Peristaltik herabgesetzt wird. Nach ihren Beobachtungen findet eine Kompensation der Störung nur in sehr geringem Umfang statt. Noch deutlicher waren die Störungen, wenn man Vagotomie und Exstirpation des Gangl. coeliacum kombinierte. Die Versuche sprechen dafür, daß auch im Dauerversuch der vago- und sympathicotomierte Magen sich nicht wie der normale verhält, sondern an Tonus und peristaltischem Vermögen verliert.

4. Der Magen unter überwiegendem Vaguseinfluß.

Überwiegen des Vagus kann man auf verschiedene Weise erreichen. Zunächst kann man *die sympathischen Bahnen ausschalten*. Sieht man von den Eingriffen am Rückenmark ab, wie sie bereits von Claude Bernard (1858), Goltz (1874) und Ewald (1896) gemacht wurden[5]), so sind es vor allem die

[1]) Cannon: Zitiert auf S. 399.
[2]) Klee: Zitiert auf S. 411.
[3]) Bickel: Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 5, S. 200. (Dort Literatur.) Vgl. auch die zusammenfassende Darstellung in Asher-Spiro: Ergebn. d. Physiol. Bd. 24, S. 228. 1925.
[4]) Watanabe: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 251, S. 494. 1924.
[5]) Literatur bei Magnus: Zitiert auf S. 398 (Tigerstedts Handb. d. physiol. Methodik).

Splanchnici superiores, die durchtrennt wurden. Nach Cannon[1]) ändert an der Katze die doppelseitige Splanchnicotomie die Magendarmbewegungen nicht. Nach Koennecke und Meyer[2]), die Dauerversuche an Hunden mit dem Röntgenverfahren machten, nachdem sie die Splanchnici transperitoneal durchschnitten hatten, wobei sie alle seitlich zum Gangl. coeliacum laufenden Äste erfaßten, ist nach Überstehen der unmittelbaren Operationsfolgen die Peristaltik tiefer und die Austreibung des Magens rascher und ergiebiger. Im Ganzen vermerken sie als Dauerergebnis der Splanchicotomie bei 4 Hunden einen erhöhten Magentonus und eine Beschleunigung der Magen-Dünndarmtätigkeit. Auch Bickel und Watanabe[3]) finden bei Hunden nach doppelseitiger intrathorakaler Sympathico-Splanchnicotomie zunächst Tonus und Peristaltik lebhaft gesteigert, bei gleichzeitig geöffnetem Pylorus(!). Dann tritt eine gewisse Kompensation ein, die besonders die Tonusstörung betrifft. Später kann sich sogar der Tonus vermindern, was Bickel mit einer Überkompensation durch das selbständige Hemmungsfunktionen übernehmende Gangl. coel. erklärt.

Schon aus diesen Untersuchungen geht hervor, daß das Überwiegen des Vagus zu einer Förderung der muskulären Vorgänge am Magen führt.

Die Wirkung wird noch gesteigert, wenn man das *Ganglion coeliacum exstirpiert*. Die Unterschiede, die sich nach Durchschneidung der präganglionären und der postganglionären Fasern des Plexus coeliacus ergaben, ließen schon die älteren Untersucher vermuten, daß dem Ganglion eine selbständige Funktion innewohne. Wenn Popielski[4]) ein Stück des Splanchnicus resezierte oder den Grenzstrang in größerer Ausdehnung entfernte, ergaben sich beim Hunde keinerlei Verdauungsstörungen, wenn er aber den Plexus coeliacus beseitigte, so stellten sich längerdauernde Durchfälle blutiger oder übelriechender Art ein. Auch Aldehoff und v. Mering[5]) machten ähnliche Beobachtungen. Bei der normalen Katze scheinen die Störungen der Verdauung nach Durchschneidung der postganglionären Sympathicusfasern geringer zu sein und sich schneller wieder auszugleichen [Magnus[6])]. Koennecke und Meyer[2]) durchleuchteten 2 Hunde nach der Exstirpation des Ganglions. 3 und 5 Wochen nach der Operation sahen sie Hyperperistaltik des Magens und Hypermotilität des Darms, so daß die Speisen in beschleunigtem Tempo Magen und Darm durcheilten. Die Allgemeinstörungen waren nach der Operation sehr groß, beide Hunde magerten bei erhaltener Freßgier stark ab, und ein Hund ging ein, während sich bei dem anderen Hunde sehr langsam ein Ausgleich einstellte. Bickel und Watanabe beobachteten ebenfalls nach isolierter Exstirpation des Ganglions Hypertonie und Peristaltiksteigerung, die sich in der Folgezeit allmählich ausglichen. Sie glauben, daß bei diesem Ausgleich die sympathischen Hemmungsfasern, die im peripherischen Vagus verlaufen, beteiligt sind.

Die beschleunigende Wirkung der Splanchnicotomie und der Exstirpation des Ganglion coeliacum wird noch stärker, wenn man den *zentralen Vagustonus künstlich erhöht*. Man kann dies dadurch erreichen, daß man eine Katze decerebriert, d. h. das Mittelhirn in der Gegend der vorderen Vierhügel durchtrennt. Klee[7]) sah bei diesem Vorgehen an der röntgendurchleuchteten Katze Steigerung des Tonus der Muskulatur, die 11mal bei 15 Tieren bis zur tonischen

[1]) Cannon: Zitiert auf S. 399.
[2]) Koennecke u. Meyer: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 35, S. 297. 1922.
[3]) Bickel u. Watanabe: Zitiert auf S. 431.
[4]) Popielski: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1903, S. 338.
[5]) Aldehoff u. v. Mering: Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1899, S. 335.
[6]) Magnus: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 130, S. 253. 1909.
[7]) Klee: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 129, S. 275. 1919.

Contractur des ganzen präpylorischen Abschnittes führte (Gastrospasmus). Die Peristaltik war in dem spastischen Abschnitt entsprechend der Contractur aufgehoben. Der Tonus des Sphincter pylori war herabgesetzt (Pylorusinsuffizienz). WATANABE[1]) sah in neueren Versuchen tonische Contracturen mit Stillstand der Peristaltik und anscheinend *offenem* Pylorus nach intravenöser Acetylcholininjektion, also auch bei starkem parasympathischen Reiz.

Eingehende Untersuchungen von MANGOLD[2]) am Muskelmagen der körnerfressenden Vögel über die Vaguswirkung kommen ebenfalls zu dem Ergebnis, daß die Reizung des peripheren Vagus meist erregt, während Reizung des unverletzten Vagus meist hemmt.

Aus allen diesen Ausschaltungsversuchen läßt sich schließen, daß der Vagus den Tonus des Magens erhöht, die Peristaltik steigert (ausgenommen bei tonischer Contractur) und den Tonus des Sphincter pylori herabsetzt.

Die zweite Möglichkeit, den Einfluß des Vagus darzustellen, ist die der *elektrischen oder mechanischen Reizung*. JAKOBJ[3]) reizte den Vagus bei Kaninchen und Katzen, die 3–6 Tage gehungert hatten, im Kochsalzbad und erhielt starke Bewegungen des Magenfundus, wenn er vorher die Splanchnici durchschnitten hatte. Die bessere Wirkung der Vagusreizung nach Durchtrennung der hemmenden sympathischen Fasern betonen auch BAYLISS und STARLING[4]). PAGE MAY[5]) fand 10—15 Sekunden Hemmung, dann verstärkte Kontraktionen zugleich mit einem Anwachsen des Tonus. v. OPENCHOWSKI[6]) sah nach Vagusreizung Schluß des Pylorus. Auch KAUFMANN[7]) sah bei Hunden Kontraktionen auftreten. Alle diese älteren Versuche weisen schon auf die erregende Wirkung des Vagus auf den Magen hin. KLEE[8]) benutzte die SHERRINGTONsche Rückenmarkskatze, beobachtete mit dem Röntgenverfahren und sah nach Reizung der peripherischen Vagusstümpfe am Hals folgendes: Nach kurzer Hemmung, die aber nicht konstant ist, wird bei schwachen Strömen die Peristaltik vertieft und beschleunigt. Bei mittlerer Stromstärke treten sehr heftige peristaltische Einschnürungen auf, die sich auf den ganzen Magen erstrecken und ihn in mehrere Abschnitte zu teilen vermögen. Alle Einschnürungen laufen peristaltisch dem Pylorus zu. Die vertieften peristaltischen Wellen treiben den Inhalt in sehr großen Schüben in den Dünndarm. Der Pylorus öffnet sich beim Herannahen einer Welle und schließt sich nach Entleerung. Sind jedoch mehrere starke Entleerungen in das Duodenum erfolgt, so schließt er sich kürzere oder längere Zeit und läßt trotz Weiterdauer der Vagusreizung und der Peristaltik nichts mehr passieren. Die Kardia bleibt fest geschlossen, vorausgesetzt, daß der Oesophagus leer ist. Ein Zurücktreten des Mageninhalts in den Oesophagus findet sich bei Reizung des peripherischen Vagus nicht. Nach Aufhören der Reizung kann wieder eine vorausgehende Hemmung eintreten. Die Versuche berücksichtigen alle bekannten Fehlerquellen. STAHNKE[9]) hat neuerdings den Vagus bei Hunden und Menschen mittels besonderer konstruierter Elektroden am unteren Oesophagus gereizt. Auch er findet bei Röntgenbeobachtung, daß schwache und mittlere Reize Peristaltik und Austreibung fördern. Die Wirkung trat entsprechend den Beobachtungen anderer Untersucher nach einer gewissen

[1]) WATANABE: Zitiert auf S. 431.
[2]) MANGOLD: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 111, S. 163. 1906.
[3]) JAKOBJ: Zitiert auf S. 430 (ältere Literatur).
[4]) BAYLISS u. STARLING: Journ. of physiol. Bd. 24, S. 99. 1899; Bd. 26, S. 126. 1901.
[5]) PAGE MAY: Journ. of physiol. Bd. 31, S. 260. 1902.
[6]) OPENCHOWSKI: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 3, S. 1. 1889. Vgl. auch STARLING: Ergebn. d. Physiol. Bd. 1, S. 446. 1902.
[7]) KAUFMANN: Wien. med. Wochenschr. 1905, Nr. 32.
[8]) KLEE: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 145, S. 557. 1912.
[9]) STAHNKE: Zitiert auf S. 430 u. 425.

Latenzzeit ein. Nicht jede Welle treibt aus. Starke Reize treiben ebenfalls die Peristaltik an, hier bleibt aber der Pylorus geschlossen. Die Annahme Stahnkes, daß dieser Schluß durch unmittelbare Einwirkung des Vagus auf den Pylorus bedingt sei, kann richtig sein, wird aber durch den Versuch nicht bewiesen. Denn bei starken Strömen am unteren Oesophagusende können sympathische Nerven durch Stromschleifen mitgetroffen werden, auch kann dieser Pylorusschluß schon die Einleitung des Erbrechens sein, das bei weiterer Steigerung des Stroms auch eintrat. Damit würden die anderen Beobachtungen Stahnkes übereinstimmen, daß nämlich nach Herabsetzung des Sympathicuseinflusses durch Ergotamin bei stärkerem Vagusreiz Pylorusinsuffizienz, d. h. kontinuierliches Überfließen von Röntgenbrei in das Duodenum erfolgte. Ist der Vagus nicht durchschnitten, muß man mit Reflexen durch die afferente Vagusleitung rechnen.

Wird der *intakte* Vagus am Halse einer decerebrierten Katze faradisch gereizt, dann tritt nach kurzer Hemmung reflektorisches Erbrechen auf.

Der intakte Vagus wurde mechanisch gereizt von Daniélopolu, Simici und Dimitru[1]), indem sie den Vagus am Hals 2—3 Minuten lang komprimierten und die Reaktion des Magens mit Gummiballon und Mareykapsel aufschrieben. Doch können ihre Resultate nicht eindeutig sein, da man nicht beurteilen kann, wieweit zentrifugale und wieweit zentripetale Fasern gereizt sind. Während der Dauer der Kompression trat gleichzeitig mit Bradykardie und Vertiefung der Atmung Hemmung des Magens ein, nach Beendigung der Reizung Hypermotilität. Die Angabe von Lebon und Aubourg[2]), die nach elektrischer Reizung des Vagus am Hals beim Menschen beschleunigte Magenentleerung feststellten, wurde von Weil[3]) nachgeprüft und nicht bestätigt.

Erwähnt sei an dieser Stelle, daß Brinkmann[4]) und van Dam und v. d. Velde den bekannten Loewyschen Versuch der humoralen Übertragung des Nervenreizes auch am Magen machten und Vagus- und Sympathicusreizstoffe vom Froschherzen durch die Arteria gastrica auf den Froschmagen überführten. Ähnliche Fernwirkungen konnten sie auch am Warmblüter erzielen.

Aus den Versuchen mit Vagusreizung scheint hervorzugehen, daß der Vagus unter bestimmten Bedingungen den Magen nicht nur erregen, sondern auch hemmen kann. Man darf dabei die anatomischen Verhältnisse nicht vergessen, die uns, abgesehen von der mannigfachen Verflechtung, zeigen, daß vom Ganglion stellatum aus abwärtsziehende sympathische Fasern sich mit dem Brustvagus verbinden, und daß vom Vagus aus ein starker Ast zum Ganglion coeliacum hinzieht. In dieser Hinsicht sind die Reizversuche weniger beweisend als die Ausschaltungen des Antagonisten!

5. Der Magen unter überwiegendem Sympathicuseinfluß.

Die Einwirkung des Sympathicus zeigt sich, wenn man die *Vagi durchschneidet*. Dieses Experiment ist außerordentlich häufig gemacht worden. Sehr wichtig ist, wo man den Vagus durchtrennt. Wird er am Hals durchschnitten [Krehl[5]), Stark[6]), Pawlow[7])], wird die Schlucktätigkeit des Oesophagus und

[1]) Daniélopolu, Simici u. Dimitru: Arch. internat. de physiol. Bd. 23, S. 205. 1924.
[2]) Lebon u. Aubourg: Arch. de l'électr. méd. Bd. 19, S. 313. 1911.
[3]) Weil: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 109, S. 456. 1913.
[4]) Brinkmann u. van Dam: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 196, S. 66. 1923. — Brinkmann u. v. d. Velde: Ebenda Bd. 209, S. 383. 1925. — Vgl. auch Hamburger: Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 26, S. 1297.
[5]) Krehl: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1892, Suppl. S. 278.
[6]) Stark: Münch. med. Wochenschr. 1904, S. 1512.
[7]) Pawlow: Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1898.

die Innervation der Kardia gestört. Die Tiere gehen leicht an Lähmung des Oesophagus, Schluckpneumonie usw. zugrunde. Aldehoff und v. Mering[1]) durchschnitten die Vagi subdiaphragmal mit Durchtrennung und Wiedervernähung der Speiseröhre. Beim Fistelhund sahen sie nach einer Fleisch-Speck-Milch-Mahlzeit nach Ablauf von 20 Stunden keinen Speiserest mehr. Auch konnten sie bei Hunden, die mehrere Monate die Vagotomie überstanden hatten, keine Magenerweiterung nachweisen. Cannon[2]) fand bei Katzen nach der oberen Vagotomie röntgenologisch eine deutliche Schädigung der Magenperistaltik und eine Verzögerung des Speisetransportes durch Magen und Dünndarm. Klee[3]) stellte bei Decapitation, die einer Ausschaltung des Vagus gleichkommt, verzögerten Beginn der Peristaltik, seltene und unregelmäßige Pylorusöffnungen und Erschwerung der Magenentleerung fest. Ein Rest blieb im Fundusteil des Magens zurück. Koennecke und Meyer[4]) führten bei 4 Hunden die subdiaphragmatische doppelseitige Vagotomie aus und durchleuchteten die Tiere. Der Eingriff bewirkte eine dauernde Störung am Magen. Der Tonus war herabgesetzt. Die Peristaltik war verzögert und träge. Eine Verzögerung der Entleerung und Austreibung brauchte damit nicht verbunden zu sein. Sie kontrollierten bis zu 10 Monaten nach der Operation und länger. Kurz nach dem Eingriff sind die Störungen wohl erheblicher. Weitere Versuche, die frühere Beobachtungen bestätigten, machten Modrakowski und Sabat[5]) sowie Nieden[6]). Auch Bickel[7]) und Rubachow stellten nach doppelseitiger intrathorakaler Vagotomie oberhalb des Zwerchfells eine Herabsetzung des Tonus und der Peristaltik fest, die in der Folgezeit ein wenig kompensiert wurde.

Alle Ergebnisse stimmen darin überein, daß die einseitige Erhaltung der äußeren sympathischen Innervation des Magens, infolge Vagotomie, im Dauerversuch die muskulären Vorgänge am Magen herabsetzt, ohne sie aufzuheben. Dieser Zustand ist unmittelbar nach dem Eingriff am ausgeprägtesten.

Noch eindrucksvoller läßt sich die hemmende Wirkung der sympathischen Zentren und Nerven demonstrieren, wenn man bei der Katze das Mittelhirn durchschneidet. Hierbei arbeitet der Magen im Röntgenbild mit gutem Tonus und lebhafter Peristaltik. *Kühlt man* jetzt *die Vagi* am Hals durch Kühlröhrchen ab, so hört die Peristaltik plötzlich auf und der Magen wird schlaff und völlig bewegungslos. Stellt man die Reizung durch Erwärmung der Vagi wieder her, so fängt der Magen wieder an zu arbeiten[3]).

Endlich läßt sich die Wirkung des Splanchnicus dadurch demonstrieren, daß man die *Splanchnici reizt*. Die älteste Literatur[8]) bringt darüber noch widersprechende Berichte, z. B. Contejean[9]), Morat[10]), Page May[11]). Seit Elliot[12]) (1905) stimmen die Ergebnisse ziemlich überein. Elliot fand nach Splanchnicusreizung Erschlaffung des Magens und Hemmung der Bewegungen. Wichtig ist, daß er sowohl bei der elektrischen Reizung der Nerven wie bei

[1]) Aldehoff u. v. Mering: 17. Kongr. f. inn. Med. 1899, S. 337.
[2]) Cannon: Zitiert auf S. 399.
[3]) Klee: Zitiert auf S. 411.
[4]) Koennecke u. Meyer: Zitiert auf S. 432.
[5]) Modrakowski u. Sabat: Verhandl. d. dtsch. Röntgenges. Bd. 9. 1913.
[6]) Nieden: Verhandl. d. dtsch. Ges. f. Chir. 1921.
[7]) Bickel: Zitiert auf S. 431.
[8]) Ältere Zusammenstellung bei Starling: Ergebn. d. Physiol. Bd. 2, S. 446. 1902.
[9]) Contejean: Arch. de physiol., Ser. 5, S. 640. 1892.
[10]) Morat: Arch. de physiol., Ser. 5, S. 142. 1893.
[11]) Page May: Journ. of physiol. Bd. 31, S. 260. 1904.
[12]) Elliot: Journ. of physiol. Bd. 32, S. 401. 1905.

Adrenalin Schluß des Pylorus notiert, in Übereinstimmung mit späteren Beobachtungen von Klee[1]) und Watanabe[2]). Klee sah bei retroperitonealer faradischer Reizung des Splanchnicus nach Latenzzeit von wenigen Sekunden ohne vorherige Erregung sofort Sistieren der Magenentleerung bei geschlossenem Pylorus, Aufhebung der Peristaltik und Erschlaffung des gesamten Magens. Exstirpation der Nebennieren änderte daran nichts. (Abb. 109.)

a b

Abb. 109. Röntgenphotogramme eines Katzenmagens. a) Vor Reizung des Splanchnicus (lebhafte Peristaltik), b) Nach 20 Sekunden farad. Splanchnicusreizung (totale Hemmung).

Auch reflektorisch kann man die Hemmungswirkung der Splanchnici nachweisen. Wertheimer[3]) zeigte 1892 an curarisierten Hunden zuerst, daß die Reizung des zentralen Stumpfes des Ischiadicus reflektorische Hemmung der Magenbewegung und Tonusabnahme hervorruft. Klee zeigte, daß diese reflektorische Hemmung ausbleibt, wenn man die Splanchnici durchschnitten hat, also ähnlich wie Bayliss und Starling[4]) und Hotz[5]) für den Dünndarm feststellten.

6. Die Sphincteren des Magens.

Die nervösen Einwirkungen der extragastrischen Nerven auf die Sphincteren erfordern kaum eine besondere Besprechung. Die wesentlichen Tatsachen wurden bereits erwähnt. Die extragastrischen Nerven wirken danach auf den Magen als Ganzes ein. Die Wirkungen auf die Sphincteren können von der allgemeinen Magenwirkung nicht getrennt werden. Was man früher vielfach als unmittelbare Wirkung besonderer öffnender und schließender Vagus- und Sympathicusfasern ansah, sind wohl zum Teil Äußerungen lokaler, d. h. in der Magendarmwand sich abspielender Reflexe, z. B. der Peristaltik.

Durch Vaguserregung wird, wie aus den oben angeführten experimentellen Tatsachen hervorgeht, die Füllung und Entleerung des Magens erleichtert (Zunahme des Magentonus, Förderung der Peristaltik, Abnahme des Sphincterentonus), durch Splanchnicuserregung wird sie erschwert (Abnahme des Magentonus, Hemmung der Peristaltik, Zunahme des Sphincterentonus). Die Sphincteren passen sich demnach durch Vermehrung oder Verminderung des Tonus sehr zweckmäßig diesen Vorgängen an.

Darüber hinaus scheinen kompliziertere Verhältnisse vorzuliegen, wenn auf dem Wege des Zentralnervensystems besonders gebahnte Reflexe, wie der Brechreflex, ausgelöst werden (s. unten).

Im allgemeinen kann man aus allen Versuchen schließen, daß die Reizung der *sympathischen* (splanchnischen) Nerven immer mit einer Zunahme, niemals mit einer Abnahme des Tonus des Pylorussphincters verbunden ist. Dem widerspricht nicht, daß man auch vom Vagus aus diesen Tonus erhöhen kann, nämlich dann, wenn man auf dem Vaguswege direkt eine Hemmung des Magens hervorruft oder indirekt den Brechreflex auslöst.

[1]) Klee: Splanchnicusreizung. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 154, S. 552. 1913.
[2]) Watanabe: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 251, S. 494. 1924.
[3]) Wertheimer: Arch. de physiol., Ser. 4, S. 379. 1892.
[4]) Bayliss u. Starling: Journ. of physiol. Bd. 24, S. 99. 1899; Bd. 31, S. 260. 1902.
[5]) Hotz: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 20, S. 256. 1909.

VI. Die Arbeit des Magenmuskels als Ganzes und ihre Störungen.

Die Kräfte, die den Mageninhalt bewegen, beruhen in der Hauptsache auf muskulären Vorgängen, doch wirkt, besonders beim stehenden oder sitzenden Menschen, die Schwerkraft erheblich mit. In horizontaler Lage scheint fast die ganze Arbeit dem Magenmuskel zuzufallen. Um so auffälliger ist es, daß stärkere Unterschiede in der Zeit, die der Magen braucht, um seinen Inhalt zu entleeren, im Stehen und im Liegen nicht bestehen.

Für die Beurteilung der Arbeit des Magenmuskels gibt es keinen einwandfreien Maßstab. Die Geschwindigkeit der Entleerung ist ungleichförmig und von Faktoren abhängig, die in keiner direkten Beziehung zur Muskeltätigkeit stehen. Gewöhnlich dient die Länge der *Zeit*, die zwischen der vollendeten Füllung des Magens und seiner völligen *Entleerung* verstreicht, als *Maß der muskulären Magenleistung*. Bei gleicher und dem Individuum angepaßter Belastung ergaben sich für die klinische Bewertung brauchbare Zahlen. Änderungen der Menge, der Konsistenz und der chemischen Beschaffenheit der Nahrung können aber zu erheblichen Schwankungen führen. Hierüber existieren ausführliche Untersuchungen, aus denen z. B. hervorgeht, daß bei Tieren und bei Menschen die Fette am längsten im Magen verweilen, während ihn die Kohlenhydrate am schnellsten verlassen[1]). Von großer Bedeutung ist ferner die Geschwindigkeit der Magenfüllung und die nervöse oder, besser gesagt, vegetative Bereitschaft des Magens. Die Erfahrung bei Schnellessern, Hungrigen oder Appetitlosen beweist das zur Genüge. Die klinische Beobachtung deckt sich hierin völlig mit dem Ergebnis des Tierexperiments[2]).

Die motorische Leistung des Magens wird, physiologisch betrachtet, durch das *Zusammenspiel von Magentonus, Peristaltik und Sphincterreflexen* bestimmt. Zwischen diesen Funktionen bestehen die engsten reflektorischen Beziehungen.

Der Magentonus ist, wie die Versuche am überlebenden Organ zeigen, abhängig von der Dehnung (Belastung) des Magenmuskels und von seiner Innervation. Die Peristaltik ist abhängig von dem Grade des Magentonus, demnach ebenfalls von der Dehnung und der Innervation. Die Peristaltik ist aber auch abhängig von der *Geschwindigkeit* der Dehnung des Magens, denn bei schneller Dehnung tritt der kritische Punkt, an dem die Peristaltik erscheint, früher auf als bei langsamer[3]). Die tonische Einstellung des Pylorussphincters endlich richtet sich nach der Peristaltik und nach innervatorischen Impulsen verschiedenster Herkunft. Damit ist die Vielfältigkeit der Faktoren, die die Magenleistung beherrschen, gekennzeichnet.

Im allgemeinen gilt die Regel, daß innervatorische Impulse, die den Magentonus erhöhen, auch die Peristaltik steigern und die Öffnung der Sphincteren fördern, und umgekehrt. Doch ist das nicht immer der Fall. So kann beim präpylorischen Gastrospasmus (z. B. durch Vagusreiz) trotz des gesteigerten Magentonus die Peristaltik fast aufgehoben sein. Es läßt sich beweisen, daß diese scheinbare Ausnahme darauf beruht, daß die Belastung und damit die Dehnung dieses Magenabschnittes gegenüber der starken tonussteigernden Innervation zu gering ist. So sieht man auch beim Menschen mit kräftiger parasympathischer Innervation und gutem Magentonus nicht selten im Stehen eine normale Form des distalen Magenabschnittes, während im Liegen, wo die Hauptbelastung

[1]) Cannon: Zitiert auf S. 399. — Vgl. auch F. Best: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 69. 1910. — Wulach: Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 74. — Demüth: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 137, S. 292. 1921.

[2]) Vgl. z. B. Haudek u. Stigler: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 133, S. 145. 1910, sowie Takahashi: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 159, S. 389. 1914, dort Literatur.

[3]) Vgl. Trendelenburg: Zitiert auf S. 416.

mehr dem proximalen Abschnitt zufällt, der distale sich spastisch kontrahiert. Möglicherweise hängt auch die umstrittene Isthmusbildung mit diesen Verhältnissen zusammen.

Die Entleerungszeit des Magens wird bestimmt durch das Verhältnis des Tonus des Gesamtmagenmuskels zum Tonus des Sphincter pylori. Die austreibende Kraft der Peristaltik tritt demgegenüber an Bedeutung zurück. Die peristaltische Welle schließt höchstens in ihrem letzten Abschnitt, und hier nicht immer, das Lumen völlig ab, so daß ein erheblicher Teil des Mageninhaltes durch das Lumen wieder zurückströmt. Sie dient also im wesentlichen der Durchmischung des Mageninhaltes. Aus der Stärke der Peristaltik kann demnach auch kein Schluß auf die Entleerungszeit gezogen werden. Von Wichtigkeit ist dagegen die peristaltische Welle für den Öffnungsreflex des Pylorus. Umgekehrt hat vielleicht auch der mehr oder weniger hohe Tonus des Pylorussphincters Einfluß auf die Tiefe der letzten peristaltischen Einschnürung, wie überhaupt eine reflektorische Beziehung zwischen Tiefe der Peristaltik und Widerstand zu bestehen scheint.

Unter krankhaften Bedingungen kann allerdings die Peristaltik eine größere Bedeutung für die Austreibung gewinnen. Im Tierexperiment kann man z. B. durch faradische Reizung des peripherischen Vagus eine eigenartige Riesenperistaltik erzeugen, die den gesamten Magen in mehrere voneinander vollkommen abgeschlossene Abschnitte zu teilen vermag. Eine solche peristaltische Abschnürung kann ein Viertel des Mageninhaltes mit einer Welle durch den weit eröffneten Pylorus in das Duodenum treiben[1]). Mit der gewöhnlichen kleinsegmentären Peristaltik des distalen Magenabschnittes haben diese mächtigen Einschnürungen das peristaltische Weiterwandern und die Öffnung des Pylorus vor jeder Welle gemeinsam.

Auch bei der tiefgreifenden, mit Hypertrophie der Muskulatur verknüpften Peristaltik des menschlichen Magens infolge von Hindernissen am Pylorus kann die austreibende Wirkung der Peristaltik stärker hervortreten. Wahrscheinlich ist es nicht nur die stärkere Füllung und Dehnung, die diese Stenosen- oder Widerstandsperistaltik hervorruft, sondern es wirkt auch hier ein reflektorischer Innervationsvorgang mit. Eigenartig sind die Erschlaffungs- und Ermüdungsperioden dieser Peristaltik, wie man sie besonders im Stadium teilweiser Dekompensation beobachtet. Man könnte hier an die beschriebenen[2]) langsamen, physiologischen Tonusschwankungen denken, die überhaupt in dem Auf und Ab der Peristaltik, auch beim Normalen, ihren periodischen Einfluß auszuüben scheinen.

Obwohl die Entleerungszeit des Magens weitgehend vom Magentonus abhängig ist, kann man aus ihren Schwankungen keinen Rückschluß auf den Grad des Magentonus ziehen. Richtiger führt hier, abgesehen von speziellen Methoden, wie der Erweiterungskurve (s. o.)[3]), die Beobachtung des Füllungsvorganges und des Füllungsbildes in der Durchleuchtung. Aus dem Widerstand, den der Magenmuskel der eintretenden Kontrastmahlzeit entgegensetzt, werden Normotonie, Hypertonie und Hypotonie[4]) geschlossen. Je hypotonischer der Magen ist, um so mehr gleicht sein Füllungsbild etwa dem eines flüssigkeitsgefüllten elastischen, sehr dünnwandigen Gummischlauches. Doch ist bei der Beurteilung des Magentonus neben der Belastung und der Innervation auch die Stützung des Magens durch die Bauchorgane und die Bauchwand zu beachten.

[1]) Klee: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 145, S. 557. 1912.
[2]) Weitz u. Vollers: Zitiert auf S. 418.
[3]) Bruns, O.: Zitiert auf S. 400.
[4]) Vgl. E. Schlesinger: Zitiert auf S. 406.

So kann bei gleicher vegetativer Innervation eine mittlere Belastung des Magens schon übermäßig sein, weil die Bauchdeckenstützung ungenügend ist, während dieselbe Belastung unter sonst gleichen Verhältnissen bei kräftiger Bauchdeckenspannung ohne erkennbare Formveränderung des Magens ertragen wird. Wahrscheinlich kann hier die vegetative Innervation des Magens kompensierend einwirken, so daß auch bei mangelhafter Bauchwandunterstützung der Magentonus aufrechterhalten wird. Versagt aber auch diese Innervation, so wird das klinische Bild der hypotonischen Ptose herauskommen. (Die Gastroptose, die nur eine Anpassung an die Körperbauverhältnisse darstellt [Langmagen], bleibt in diesem Zusammenhang unberücksichtigt.)

Mäßige Grade von Tonusverlust werden in der Klinik oft schon als Atonie bezeichnet. Es würde die Verständigung erleichtern, wenn auf diese physiologisch nicht begründete und gut durch das Wort Hypotonie ersetzbare Benennung verzichtet würde. Der hypotonische Magen ist der Peristaltik und der Magenentleerung noch fähig, während der atonische Magen (im physiologischen Sinne) weder Peristaltik noch Entleerung zeigt.

Einen wirklich atonischen Magen kann man im Tierexperiment durch Reizung des Splanchnicus erzeugen. Beim Menschen wird er beobachtet bei Ohnmachten, in tiefer Narkose, mitunter bei tabischen Krisen und vor allem bei dem Krankheitsbild der akuten Magendilatation.

Für alle diese Fälle wird man Innervationsstörungen annehmen dürfen. Doch ist wohl die Pathogenese der ileusartig verlaufenden akuten Magendilatation allein mit der Hypothese einer Sympathicusreizung und Vaguslähmung nicht erschöpft. Das in der Literatur oft und ausführlich behandelte Krankheitsbild ist nach seiner Ätiologie und seinen Symptomen doch recht verschiedenartig[1]). Wenn es sich wirklich um eine primäre innervatorische Störung handelt, wofür allerdings außer dem Experiment[2]) auch viele klinische Beobachtungen sprechen, so scheint doch sekundär die Retention und Zersetzung der Ingesta mit Gasbildung, reichliche Sekretion und mechanische Verhältnisse, Lageveränderungen und Abknickung, mitzuwirken.

Die Ursachen innervatorischer Tonusstörungen können sehr verschieden sein. Der wechselnde Tonus der Neurastheniker, die Spasmen der Hysterischen, die Hypotonien der Depressiven beweisen die Einflüsse der Psyche. Seelische Umstimmung kann oft die Störung beseitigen. Mensch und Tier zeigen in gleicher Weise die Reaktion auf Affekte, bald als Spasmen, bald als Hypo- oder Atonie. Vielfältige Reflexe, vom spinalen oder visceralen Nervensystem ausgehend, verändern den Tonus. Hormonale und inkretorische Einflüsse greifen ein. Die Erschlaffung des hypertonischen Magens durch kleine Mengen intravenös eingeführten Calciums beweist die Wirksamkeit der Elektrolyte.

Zwischen schweren und kaum nachweisbaren Störungen des Tonus bestehen alle Übergänge, und wahrscheinlich werden manche Tonusveränderungen erst manifest, wenn eine verhältnismäßig zu starke Belastung oder ein Nachlassen der Bauchdeckenstützung hinzutritt.

Daß der *Tonus des Pylorussphincters* und der Tonus des übrigen Magenmuskels aufeinander abgestimmt sind, beweist die gleichmäßige Magenentleerung im Stehen und im Liegen. Was an Einzeltatsachen über die Pylorusreflexe bekannt ist, wurde bereits besprochen. Wahrscheinlich sind noch manche Regulationen, die die Pylorusweite betreffen, unbekannt. Möglicherweise treten bei Ausfall bekannter Regulationen andere dafür ein. Es wäre deshalb voreilig,

[1]) Vgl. z. B. die Darstellung von Boas: Diagnostik und Therapie der Magenkrankheiten. 8. u. 9. Aufl. Leipzig: Thieme 1925. Dort ausführliche Literatur.

[2]) W. Koennecke: Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. 127, S. 698.

wenn man z. B. auf Grund der Tatsache, daß der achylische Magen des perniziös Anämischen normale Entleerungszeiten aufweisen kann, die Existenz des Säurehemmungsreflexes ablehnen würde.

Ist der Pylorus in ein starr infiltriertes Rohr verwandelt, wie bei manchen Fällen von Carcinom, so kann sich, genügende Öffnung vorausgesetzt, der Mageninhalt in kontinuierlichem Strom in das Duodenum ergießen. Diese absolute Pylorusinsuffizienz kann auch im Experiment hervorgerufen werden, wenn man an der decerebrierten Katze das Ganglion coeliacum exstirpiert[1]). Dabei kann sich der Magen in 30 Minuten statt in 3—4 Stunden entleeren. Weniger hohe Grade von Pylorusinsuffizienz sind beim Menschen nicht selten und oft nur mit innervatorischen Störungen erklärbar. Entsprechend den Beobachtungen beim Tierexperiment findet man auch beim Menschen die Insuffizienz des Pylorus oft verbunden mit Hypertonie oder Gastrospasmus (z. B. bei Nicotinabusus).

Recht kompliziert ist die Frage des Pylorospasmus. Mehr oder weniger lange Schließungen des Pylorus, wie sie auf Grund der normalen Pylorusreflexe auftreten können, wird man noch nicht als Pylorospasmus ansprechen können. Andererseits geht unter der Bezeichnung Pylorospasmus nicht nur der echte Pförtnerkrampf, sondern auch der Spasmus des Canalis pyloricus. Beide Abschnitte reagieren nicht gleich. Einen Sphincterkrampf kann man durch Adrenalin hervorrufen, einen präpylorischen Spasmus durch Acetylcholin. Daß sich aber beide Formen von Spasmus verbinden können, sieht man beim experimentell vom Vagus aus ausgelösten Brechakt. Auch die Begleiterscheinungen von seiten des übrigen Magens können sehr verschieden sein. Die Peristaltik kann weiterlaufen, sie kann völlig gehemmt sein, oder es kann eine rückläufige Brechbewegung einsetzen. Alle diese verschiedenen Erscheinungsformen lassen sich im Tierexperiment durch verschiedenartige Eingriffe in das Nervensystem hervorrufen. Und man darf dementsprechend annehmen, daß auch beim Menschen der Pylorusspasmus keine einheitliche Genese hat und daß die Verhältnisse hier ähnlich liegen wie beim Kardiospasmus. Somit ist es auch nicht richtig, wenn aus der therapeutischen Beeinflussung des Pylorospasmus beim Menschen, z. B. durch Atropin, Rückschlüsse auf die Innervation des Pylorussphincters gezogen werden.

[1]) Klee: Pylorusinsuffizienz. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 129, S. 275. 1919.

Der Brechakt.

Von

Philipp Klee

München.

1. Erbrechen und Nausea.

Das Erbrechen ist eine Schutz- und Abwehrvorrichtung des Organismus, die nicht allen Säugetieren zur Verfügung steht. So können die meisten pflanzenfressenden Tiere nicht erbrechen. Mellinger[1]) gibt eine ausführliche Zusammenstellung, aus der hervorgeht, daß Fische, Reptilien, Amphibien und Vögel erbrechen können, von den Säugetieren nur Paarzeher, Insektenfresser (Igel) und die Raubtiere. Die Nagetiere erbrechen nicht. Auch ist der Mechanismus des Erbrechens nicht bei allen brechenden Tieren gleich. Bei höheren Tieren steht im Gegensatz zu niederen die Mitwirkung der quergestreiften Körpermuskulatur mehr im Vordergrund[2]). Der Frosch erbricht z. B. auch dann, wenn man das Zentralnervensystem zerstört, die Bauchhöhle eröffnet und den Magen freilegt. Der Magen führt dabei antiperistaltische Bewegungen aus (Mellinger). Bei höheren Tieren ist das Zentralnervensystem zum Erbrechen notwendig.

Die einfache Regurgitation der Speisen, d. h. das rückläufige Hochsteigen von Mageninhalt in die Speiseröhre oder in den Mund wird dem Brechakt nicht zugerechnet, obwohl einige einfache Mechanismen bei beiden gleich sind, z. B. die reflektorische Öffnung der Kardia. Die Kardia öffnet sich, wenn im Innern des Magens ein Druck von 25 cm Wasser erreicht wird. Dieser Reflex ist in Narkose aufgehoben [Kelling[3])]. Auf einem rein kardialen Reflex beruht das Aufstoßen von Luft, wenn die Magengasblase eine bestimmte Größe erreicht hat. Druck der Bauchdecken wirkt mitauslösend. Rhythmische Öffnungen der Kardia kann man auch am isolierten Katzenmagen sehen, wenn der Innendruck durch Füllung und Dehnung auf eine bestimmte Höhe gesteigert wird.

Die Rumination gehört nicht zum Erbrechen, sie wird in einem besonderen Abschnitt besprochen.

Das Erbrechen ist beim Menschen meist — nicht immer — mit einem subjektiven Gefühl der Übelkeit verbunden, dem sich eine Reihe von objektiven Symptomen, Blässe, Schweißausbruch, Muskelschwäche, Änderungen in Puls und Atmung, Steigerung der Sekretionen im Mund und in den Luftwegen hinzugesellt. Man faßt diese Vorgänge unter dem Namen *Nausea* zusammen [Magnus[1])]. Von

[1]) Mellinger: Beiträge zur Kenntnis des Erbrechens. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 24, S. 232. 1881.

[2]) Magendie: Mémoire sur le vornissement. Paris 1813. (Zit. nach Magnus[4]).)

[3]) Kelling: Volkmanns klin. Vortr. f. inn. Med. Nr. 144.

[4]) Magnus: Apomorphin usw. Handb. d. exp. Pharm. Bd. II, 1, S. 430. Berlin: Julius Springer 1920.

anderen wird Nausea mit dem Prodromalstadium des Erbrechens gleichgesetzt [Miller[1]), anemetisches Stadium].

Ausführlich haben sich Hatcher und Weiss[2]) mit der Nausea beschäftigt. Da Nausea noch dort beobachtet wird, wo das Zentrum für die Auslösung des Erbrechens zerstört ist, glauben sie, daß die Nausea eine primitive Form des Giftschutzes ist. Während der Nausea wird der Pylorus geschlossen und der Übergang ungeeigneter oder giftiger Stoffe in das Duodenum verhindert, so daß es nur zu allmählicher Resorption in kleinen Mengen kommt. Tiere, bei denen Nausea zum Giftschutz ausreicht, sollen nach Hatcher und Weiss das Brechvermögen verloren haben. Die nichtbrechenden Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen sollen gegen vegetabilische Gifte resistenter sein als Katze, Hund und Mensch, die erbrechen können. Experimentell fanden Hatcher und Weiss, daß Katzen, die 1 mg kg 1promill. Strychninsulfat per os erhalten hatten, weniger toxische Nebenwirkungen zeigten, wenn durch intravenös gegebene Digitalistinktur Nausea (ohne Erbrechen) erzeugt war. Aber ähnliche Versuche an Ratten waren nicht so eindeutig. Thumas[3]) glaubte, daß die Unfähigkeit einzelner Tiere, zu erbrechen, mit einer rudimentären Ausbildung oder Fehlen des Brechzentrums zusammenhänge.

Die ganze Frage ist für die Pathologie von großem Interesse. Es liegt nahe, bei der Entstehung von Übelkeit, Ekel usw. auch an die bedingten Reflexe von Pawlow zu denken.

2. Das Brechzentrum.

Der gesamte Komplex der Brecherscheinungen steht unter der Herrschaft eines gemeinsamen Zentrums in der Medulla oblongata. Die Annahme von Openchowskis[4]) von der Existenz eines weiteren Brechzentrums in den Vierhügeln muß als widerlegt betrachtet werden. Durch Zerstörungen in der Vierhügelgegend wird das Erbrechen auf Apomorphin gehemmt, aber nicht verhindert. An der decerebrierten Katze, bei der die vordere Vierhügelgegend durchschnitten ist, kann man leicht durch Reizung des intakten Vagus am Hals den Brechakt auslösen[5]). Auch mit Apomorphin gelingt es, aber man muß zu größeren Dosen greifen und das Apomorphin intravenös geben (0,004—0,02 g kg in 2proz. Lösung intravenös) [Klee und Laux[6])].

Thumas[3]) war der erste, der das Brechzentrum scharf in der *Medulla oblongata* lokalisierte. Als Zentralapparat für den Brechreflex gibt er eine Stelle an, die etwa 5 mm lang und 2 mm breit ist und die nach vorn und hinten vom Calamus scriptorius und in den tieferen Schichten der Medulla oblongata gelegen ist. Diese lange unbestrittene Feststellung von Thumas ist neuerdings von Hatcher und Weiss[7]) in Zweifel gezogen worden. Diese Autoren bestätigen zunächst, daß Vierhügelzerstörung das Erbrechen nicht aufhebt. Mit Lobelinum sulfuricum, das bei Katzen intramuskulär gegeben ein sicheres Brechmittel ist, erbrachen sämtliche 4 Katzen trotz Vierhügelzerstörung. Nach Kleinhirnzerstörung erbrachen

[1]) Miller, F. R.: Studien über den Brechreflex. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 143, S. 1. 1911.

[2]) Hatcher u. Weiss: Studies of vomiting. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 22, S. 139. 1924.

[3]) Thumas: Brechzentrum. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 123, S. 44. 1891.

[4]) v. Openchowski: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 3, S. 1. 1889 u. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1889, S. 549.

[5]) Klee: Brechreflex. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 128, S. 204. 1919.

[6]) Klee u. Laux: Brechmittelwirkung. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 149, S. 189. 1925.

[7]) Hatcher u. Weiss: Studies of vomiting. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 22, S. 139. 1924; ferner Arch. internat. de méd. Bd. 29, S. 690. 1922.

von 6 Katzen 4 (Lobelin und Sublimat). Nach Zerstörung der Thumasschen Zone, deren genaue Lokalisation nicht leicht ist, konnte durch Sublimat, Brechweinstein, Tct. Digitalis, Strophantin und Pilocarpin noch Erbrechen hervorgerufen werden. Hatcher und Weiss erklären die negativen Apomorphinresultate von Thumas mit der durch die Operation gesetzten Hemmung. Als wesentlich für die zentrale Verknüpfung des Brechreflexes sehen sie die *sensorischen Vaguskerne* an, da es ihnen bei deren beiderseitiger Zerstörung nicht mehr gelang, den Brechakt auszulösen. Sie betrachten deshalb diese Kerne als die Stelle, von der aus alle hemmenden und fördernden Funktionen in Tätigkeit gesetzt werden, die den Brechkomplex bilden. Es sind dieselben Kerne, die auch die afferenten Impulse von Schlund, Kehlkopf, Trachea, Herz, Magen und Darm aufnehmen.

Bei dem engen Raum der Medulla oblongata, auf den sich die Reflexzentren des Erbrechens, Schluckens, Saugens, Hustens, Niesens, und die automatischen Zentren für die Atmung und den Kreislauf zusammendrängen, sind solche lokalisatorischen Fragen sicher schwer zu lösen.

3. Die Brecherscheinungen im allgemeinen.

Wird durch irgendeinen Reiz der Brechakt ausgelöst, so läuft er mit allen seinen Erscheinungen in koordinierter Reihenfolge ab, falls die peripherischen Organe und ihre Innervation intakt sind. Wird durch einen Eingriff die peripherische Funktion an einer oder mehreren Stellen gestört, z. B. durch Phrenicotomie oder Rückenmarksdurchschneidung, so werden beim höheren Tier die betreffenden Organerscheinungen ausfallen, die übrigen aber in wenig veränderter Weise ablaufen. Magendie[1]) hat den Magen exstirpiert und dafür eine Schweinsblase eingenäht. Eggleston und Hatcher[2]) haben den gesamten Magendarmtraktus herausgenommen und den Pharynx und den Oesophagus mit Cocain anästhesiert. Klee[3]) den Phrenicus oder das Halsmark durchschnitten, trotzdem ließ sich der Brechreflex auslösen.

Schon im Prodromalstadium wird die Haut durch Vasokonstriktion blaß. Sie bedeckt sich mit Schweiß. Der Puls wird schneller. Die Atmung ist während der Nausea flach und beschleunigt. Dann folgen einige tiefe und regelmäßige Atemzüge, die mit tiefer Inspiration enden. Mit ruckartiger Exspiration bei geschlossener Glottis wird dann der Höhepunkt des Erbrechens erreicht [Guinard[4]), O. Hesse[5])]. Die Bauchmuskulatur kontrahiert sich rhythmisch, und mit entsprechenden Bewegungen der Halsmuskulatur wird der Mageninhalt durch die eröffnete Kardia in den Oesophagus und nach außen befördert. Der Vorgang ist von Sekretion der Speicheldrüsen, der Trachea und der Bronchien sowie der Tränendrüsen begleitet. Nach dem Erbrechen folgt nach Beobachtungen von F. R. Miller[6]) an der Katze gewöhnlich ein längerer oder kürzerer Atemstillstand, danach sind die ersten Atembewegungen langsam und gehen allmählich in solche von normaler Amplitude und Frequenz über. Die geschilderten Symptome sind experimentell in Einzelheiten von Harnack[7]) (Puls), Guinard[4]) (Puls, Atmung, Blutdruck), F. R. Miller[6]), Hesse[5]) (Atmung), untersucht worden. Levy-Dorn und Mühlfelder[8]) sahen beim Menschen, daß das Zwerchfell zu Beginn des

[1]) Magendie: Zitiert auf S. 441.
[2]) Eggleton u. Hatcher: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 3, S. 551. 1912.
[3]) Klee: Zitiert auf S. 442.
[4]) Guinard: Thèse méd. de Lyon 1898, Nr. 107 (zit. nach Magnus: S. 441).
[5]) Hesse, O.: Brechakt. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 152, S. 1. 1913.
[6]) Miller: Zitiert auf S. 442.
[7]) Harnack: Apomorphin. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 2, S. 254. 1874.
[8]) Levy-Dorn u. Mühlfelder: Berlin. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 9, S. 388.

Brechaktes in inspiratorische Stellung rückte, beim Erbrechen aber ruckweise in exspiratorische Stellung gedrängt wurde. Eine weniger aktive Wirkung des Zwerchfelles beobachteten Czylharz und Selka[1]) beim Menschen. Die Annahme Bechterews[2]), daß die inspiratorische Stellung des Zwerchfelles die Vorbedingung für die Kardiaöffnung sei, wurde von Klee[3]) widerlegt. Die Kardia konnte sich schon 10—15 Sekunden vor der Inspiration öffnen. Die Öffnung war durch Phrenicotomie nicht zu beeinflussen. Doch scheint beim Erbrechen die tiefe Inspiration vor der austreibenden Exspiration sicher zu sein. Da der Druck in der Speiseröhre bei tiefer Inspiration negativ wird [v. Miculicz[4]) berechnete ihn bei forcierter Inspiration auf — 24 cm Wasser], so wird bei offener Kardia der Mageninhalt in diesem Stadium in den Oesophagus hineingesogen. Dazu kommt, daß bei inspiratorisch gestelltem Zwerchfell der Druck der Bauchpresse wirksamer ist. Die Herausbeförderung des Speiseröhreninhaltes erfolgt dann mit der ruckartigen Exspiration bei geschlossener Glottis. Hierdurch wird der Druck auf den Oesophagus erhöht. Hesse[5]) verzeichnet in seinen Versuchen die Füllung des Oesophagus und das Ausbrechen nach außen als zwei verschiedene Stadien des Brechaktes.

4. Die Auslösung des Brechaktes.

Der Reiz zur Auslösung des Brechaktes kann unmittelbar am Zentrum angreifen (z. B. auf dem Blutweg) oder diesem durch afferente Nervenbahnen zugeleitet werden. In der Pathologie läßt sich oft schwer entscheiden, welche der beiden Möglichkeiten gegeben ist. Erbrechen tritt bei den verschiedenartigsten gastrointestinalen und überhaupt visceralen Erkrankungen auf. Meist handelt es sich dabei um reflektorische Einwirkungen, aber nicht immer. Wir sehen das Erbrechen durch unmittelbare Einwirkung auf das Zentralnervensystem bei Hirndruck, Hirnanämie und anderen cerebralen Zirkulationsstörungen, bei Migräne, Vestibularaffektionen, gastrischen Krisen, exogenen und endogenen Vergiftungen, Infektionskrankheiten, Psychoneurosen usw. Stärke, Dauer und Begleiterscheinungen des Erbrechens können bei diesen Vorgängen recht verschieden sein. Besonders wechselt das subjektive Gefühl der Nausea. Das Erbrechen kann erschwert und quälend sein, oder mühelos und gebahnt wie bei Hysterie. Es ist möglich, daß bei diesen Verschiedenheiten die toxischen Einwirkungen und psychische Reaktionen ausschlaggebend sind.

Zur experimentellen Analyse des Brechaktes hat man sich meist der brecherregenden Substanzen oder der elektrischen Reizung des zentralen Vagus bedient.

Die Brechmittel oder Brechgifte wirken zum Teil unmittelbar auf das Brechzentrum, zum Teil von peripherischen Angriffspunkten, Magen, Darm, Herz auf reflektorischem Wege. Unter den zentral wirkenden Mitteln ist das bekannteste und von den älteren Autoren zur Erforschung des Brechaktes meist benutzte Mittel das Apomorphinum hydrochloricum. Mensch, Hund, Katze brechen nach Apomorphin, doch sind die nötigen Dosen recht verschieden. In neuester Zeit prüften Hatcher und Weiss[6]) 27 Substanzen nach und erkennen nur dem Apomorphin, Aconitin, Morphin, Heroin, Picrotoxin und Natr. salicyl. eine unmittelbare (zentrale) Wirkung auf das Brechzentrum zu (Versuche mit Aufpinselung der Substanz auf das Brechzentrum). Sie nehmen an, daß das Apomorphin dadurch

[1]) Czylharz u. Selka: Wien. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 21, S. 842.
[2]) Bechterew: Funktionen der Nervenzentren. S. 259ff. Jena: Fischer 1908.
[3]) Klee: Zitiert auf S. 442.
[4]) v. Miculicz: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 12, S. 569. 1903.
[5]) Hesse: Zitiert auf S. 443.
[6]) Hatcher u. Weiss: Zitiert auf S. 442.

wirkt, daß es die Erregbarkeit des Zentrums für normale afferente Impulse, die auf dem Wege vegetativer Nerven von verschiedenen Organen zugeleitet werden, steigert. Dieselbe Wirkungsweise vermuten sie auch bei den anderen zentral angreifenden Mitteln, vielleicht auch bei Krankheitstoxinen. Wenn das richtig ist, wäre allerdings jedes Erbrechen im Grunde reflektorisch ausgelöst und nur von der Erregbarkeit des Brechzentrums und der Stärke oder Spezifität des peripherisch angreifenden Reizes abhängig. Es läßt sich nicht bestreiten, daß diese Auffassung manches für sich hat.

Zu den reflektorisch wirkenden Brechmitteln gehören bekanntlich Kupfersulfat, Zinksulfat, Ipecacuanha (Emetin und Cephaelin) Tartarus stibiatus, nach Hatcher und Weiss auch Sublimat, Lobelin, Digitalis, Strophantin u. a. Durch Atropin kann die Brechwirkung von Pilocarpin und Nicotin gehemmt werden, dagegen nicht die des Apomorphins, Aconitins, der Digitaliskörper und großer Dosen von Morphin [Eggleston[1])].

Eine große Rolle bei der Auslösung des Erbrechens spielt die Summation unterschwelliger Reize [F. R. Miller[2])]. Ist der Reflex erst eingeleitet, so läuft er in typischer Weise ab, auch wenn der Reiz frühzeitig unterbrochen wird.

5. Die Bahnen des Brechreflexes.

Die *efferenten* Bahnen des Brechreflexes sind die peripherischen Nerven des cerebrospinalen oder vegetativen Systems, die die beteiligten Organe versorgen, z. B. Phrenicus für Zwerchfell, Spinalnerven für Bauchmuskulatur, vegetative Nerven für den Magen und den Darm. Durchschneidung dieser Bahnen schaltet die betroffenen Funktionen aus. Bei Durchschneidung des Vagus und Sympathicus werden die Verhältnisse dadurch kompliziert, daß mit den efferenten Bahnen für Magen und Darm auch die afferenten Leitungen für die Auslösung des Reflexes getroffen werden. Brechenerregende Substanzen, die reflektorisch vom Magen aus angreifen, wie Kupfersulfat, werden nur dann Brechbewegungen hervorrufen können, wenn mindestens eine der beiden Bahnen — Vagus oder Sympathicus — erhalten ist und die afferente Leitung übernimmt.

Es ist deshalb wichtig, bei allen Angaben über die Beziehungen der vegetativen Nerven zum Brechakt zu betonen, ob man den Brechreflex im Allgemeinen oder den Magenbrechakt im Besonderen meint. In der neueren Literatur finden sich in dieser Hinsicht Verwirrungen.

Was die *afferenten* Bahnen für den Brechreflex anbetrifft, so können diese auf den verschiedensten Wegen zum Zentrum gelangen. Bekannt ist die afferente Leitung im Vagus. F. R. Miller[2]) löste den Brechreflex durch faradische Reizung der zentralen Enden des Magenvagus aus, Klee[3]) durch elektrische Reizung des intakten Vagus am Hals. Dagegen gelang es nicht, vom Splanchnicus aus faradisch den Reflex auszulösen. Damit ist aber noch nicht gesagt, daß dem Splanchnicus afferente Bahnen für den Brechreflex fehlen. Allerdings wird in der älteren Literatur dem Splanchnicus die Fähigkeit zur afferenten Leitung des Brechreflexes abgesprochen [v. Openchowski[4]), Miller[2])]. Dem widersprechen aber neuere Beobachtungen von Hatcher und Weiss[5]) sowie von Klee und Laux[6]).

---

[1]) Eggleston: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 9, S. 11. 1916 (zit. nach Hatcher u. Weiss).
[2]) Miller: Zitiert auf S. 442.
[3]) Klee: Zitiert auf S. 442.
[4]) v. Openchowski: Zitiert auf S. 442.
[5]) Hatcher u. Weiss: Zitiert auf S. 442.
[6]) Klee u. Laux: Zitiert auf S. 442.

Hatcher und Weiss[1]) stellten fest, daß nach einer großen peroralen Dosis Sublimat trotz Vagotomie (in Höhe des 6. Cervicalwirbels) Erbrechen auftrat. Sechs nüchterne Katzen erbrachen nach 5 mg kg 1 promill. Sublimat nach Intervall von 23 Minuten. Die Versuche sind aber nicht beweisend für die afferente splanchnische Leitung, da nach Resorption des Sublimats auch eine Wirkung von anderen Organen aus möglich ist. An anderer Stelle geben nämlich Hatcher und Weiss[1]) an, daß von drei nüchternen Katzen auf intravenöse Zufuhr von 4 mg/kg Sublimat in physiologischer Kochsalzlösung zwei erbrachen. Die Autoren nehmen hier als Angriffspunkt das Herz an. Beweisender ist vielleicht die Angabe, daß vier vagotomierte Katzen, die 0,05 g kg Kupfersulfat gelöst in 20 Teilen H_2O erhalten hatten, sämtlich innerhalb der nächsten 30—74 Minuten erbrachen. Der Pylorus blieb dabei während der ganzen Periode geschlossen, da sich die blaue Flüssigkeit nur im Magen fand.

Auch aus Versuchen von Klee und Laux[2]) geht hervor, daß der Vagus für das Kupfersulfaterbrechen nicht unbedingt notwendig ist. Er scheint nur der bevorzugte afferente Weg zu sein. Gaben sie bei einer (decerebr.) Katze 0,1 g/kg $CuSO_4$ in 10 proz. Lösung und kühlten gleichzeitig den Vagus ab, so blieb das Erbrechen aus, erwärmten sie aber den Vagus, dann trat Erbrechen auf. Das Kupfersulfaterbrechen wurde also durch Ausschaltung der Vagusleitung gehemmt. Vergrößerten sie die Kupfersulfatdosis auf das Sechsfache, so konnten sie trotz beiderseitiger Vagusdurchschneidung Erbrechen hervorrufen. Auch durch Splanchnicotomie wird das Kupfersulfaterbrechen (bei kleinen Dosen) gehemmt.

Es liegen somit zwei Möglichkeiten vor. Entweder ist der Vagus in den vorliegenden Versuchen die bevorzugte afferente Leitung und der Splanchnicus tritt nur bei ihrer Verlegung und sehr starkem Reiz als Ersatz ein, oder die Substanz erregt beide afferenten Nervenbahnen gleichzeitig und der wirksame Reiz muß gesteigert werden, wenn eine Leitungskomponente ausfällt.

Schon v. Openchowski[3]) hat angenommen, daß für verschiedene Brechmittel verschiedene Bahnen in Betracht kommen. Hatcher und Weiss haben auch für andere reflektorisch wirkende Gifte die afferenten Bahnen zu bestimmen versucht. Strophantin soll vom Herzen aus wirken, und zwar auf dem Sympathicusweg, Digitalis hingegen auf dem Vagusweg (?). Die Autoren geben zu, daß ihre Experimente noch nicht genügen, um das mit Sicherheit zu sagen. Auch die intravenöse Sublimatwirkung geht vom Herzen aus. Überhaupt soll das Herz ein wichtiger Ausgangspunkt für den Brechreflex nicht nur bei Vergiftungen, sondern auch bei Krankheiten sein. Brechweinstein wirkt vom Magen aus über den Vagus, vom Duodenum aus über den Sympathicus. Diese letzte Angabe ist schwer verständlich.

Am Magen scheint die mit Vagusästen reichlich versehene Kardiagegend für die Auslösung des Brechreflexes besonders empfänglich zu sein [Valenti[4])]. Vom entzündeten Peritoneum aus kann man auch nach Vagotomie Erbrechen hervorrufen [Braun und Seidel[5])]. Vom Darm aus gelingt es leicht durch Kupfersulfat [v. Openchowski[3])] oder Aufblähen mittels Gummiballon beim Fistelhund den Brechakt auszulösen.

---

[1]) Hatcher u. Weiss: Zitiert auf S. 442.
[2]) Klee u. Laux: Zitiert auf S. 442.
[3]) v. Openchowski: Zitiert auf S. 442.
[4]) Valenti: Arch. d. farmacol. sperim. e scienze aff. Bd. 9, VI. 1910. (Zit. nach Magnus: S. 441.)
[5]) Braun u. Seidel: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 17, H. 5. 1907.

6. Die Magenbewegungen beim Brechakt.

Die aktive Beteiligung des Magens beim Brechakt war schon den älteren Physiologen bekannt. Tantini[1]), Schiff[2]) wiesen nach, daß die Entleerung des Magens von dem Verhalten der Kardia abhängig ist. Mellinger[3]) beobachtete die Bewegungen des Magens beim Hunde nach Eröffnung der Bauchhöhle. v. Openchowski[4]) stellte den Schluß des Pylorus, die Kontraktion des Pylorusabschnittes und die Anhäufung des Mageninhaltes im Fundusteil fest.

Aber erst durch die Röntgenuntersuchungen sind die Einzelheiten dieser Magenrevolution geklärt worden. Cannon[5]) ging hier voran. Seine Beobachtungen an der mit Apomorphin zum Erbrechen veranlaßten Katze decken sich in den wesentlichen Punkten mit der Beschreibung Openchowskis[4]). Er findet zunächst Erschlaffung des oberen Magenabschnittes, dann unregelmäßige pyloruswärts gerichtete Kontraktionen, die mit einer tiefen Einschnürung an der Grenze des Pylorusteils endigen. Der Inhalt des erschlafften Fundusteils wird infolge Kontraktion der Bauchpresse durch die eröffnete Kardia in die Speiseröhre entleert.

Genaueres erfahren wir durch die Röntgenserienaufnahmen am Hunde von Hesse[6]), der auch das Verhalten des Oesophagus mit untersuchte. Im Anfang der Nausea sistieren die peristaltischen Wellen. Der Pylorusteil kontrahiert sich. Der Fundusteil erschlafft. In ihm sammelt sich sämtlicher Mageninhalt. Im Beginn der bereits geschilderten tiefen regelmäßigen Atemzüge oder während ihres Verlaufs öffnet sich die Kardia, und es wird durch eine Kontraktion von Bauchpresse und Zwerchfell der Speisebrei in den Oesophagus getrieben. Die aus dem Fundus in die Speiseröhre geworfene Nahrung füllt in manchen Fällen den Oesophagus bis zum Hals, in anderen nur ein Drittel seiner Höhe. Die Kardia kann während der ganzen Brechperiode offen stehen. Durch eine plötzliche Exspiration bei geschlossener Glottis wird die Nahrung in den Mund und nach außen getrieben. Der gefüllte Oesophagus ist schlaff. Antiperistaltik der Speiseröhre hat Hesse nicht beobachtet. Nach dem Erbrechen geht der Rest der Nahrung peristaltisch aus der Speiseröhre in den Magen zurück. Der Brechakt wurde mit Apomorphin ausgelöst. Während Cannon[5]) einmal Antiperistaltik an der Katze notierte, fehlte sie beim Hunde.

Klee[7]) hat bei der decerebrierten Katze den Brechakt durch faradische Reizung des intakten Vagus am Hals ausgelöst und die Beobachtungen später mit Laux[8]) durch Apomorphin und Kupfersulfatversuche ergänzt. Aus diesen Versuchen geht hervor, daß der Magenbrechakt nicht immer mit den gleichen Einzelheiten verläuft, sondern daß Variationen vorkommen, die anscheinend von der Art und Stärke des Reizes und der Geschwindigkeit, mit der sich der ganze Vorgang abspielt, abhängig sind. So erklären sich wohl Differenzen in den bisherigen Befunden. Bei faradischer Reizung läuft der Magenbrechakt folgendermaßen ab: Sofort nach dem Einsetzen des wirksamen Reizes hört das Übertreten von Wismutbrei in den Darm auf. Der Pylorus schließt sich (1. Stadium: Pylorusschluß). Sodann werden die peristaltischen Wellen oberflächlich und verschwinden ganz. Der Magen erschlafft und erscheint regungslos (2. Stadium: Totale

[1]) Tantini: Zitiert nach J. Mayer in Hermanns Handb. d. Physiol.
[2]) Schiff: Zitiert nach J. Mayer in Hermanns Handb. d. Physiol.
[3]) Mellinger: Zitiert auf S. 441.
[4]) v. Openchowski: Zitiert auf S. 442.
[5]) Cannon: Americ. journ. of physiol. Bd. 1, S. 359. 1898.
[6]) Hesse: Zitiert auf S. 443.
[7]) Klee: Zitiert auf S. 442.
[8]) Laux: Dissert. München 1926.

Hemmung). Nun folgt entweder eine tiefe zirkuläre Einschnürung des Magens in seiner Mitte, die sich dann wieder löst und in eine totale spastische Kontraktion des gesamten Pylorusteiles und der Pars media übergeht, oder aber es erfolgt sofort nach der Erschlaffung des Magens eine starke spastische Kontraktion des Pylorusteils. Durch die Kontraktion wird der Wismutbrei in den Fundusteil des Magens gepreßt (3. Stadium: Kontraktion des Pylorusteils; Fundusfüllung). Jetzt öffnet sich die Kardia weit, und unter fast gleichzeitig eintretenden Kontraktionen der Bauchmuskulatur und des Zwerchfells erfolgt die stoßweise rhythmische Entleerung des Magens in den erschlafften, weiten und bewegungslosen Oesophagus (4. Stadium: Öffnung der Kardia, Entleerung in den Oesophagus). Nach Aussetzen des Reizes wird der nicht ausgebrochene Speiseröhreninhalt durch peristaltische Wellen in den Magen befördert. Zeitweilig öffnete sich die Kardia beim Brechakt, noch *bevor* der Druck der Bauchpresse einsetzte. Dann konnte man beobachten, daß der Fundusinhalt unter anscheinend hohem Druck in den Oesophagus schoß. Die Angabe Cannons und Hesses über die völlige Erschlaffung des Fundusteils wurde schon hierdurch zweifelhaft. Diese Frage wurde weiter geklärt bei Verwendung von Apomorphin und Kupfersulfat.

Das Apomorphinerbrechen verlief bei decerebrierten Katzen mitunter so langsam, daß man die einzelnen Brecherscheinungen genau verfolgen konnte. Dabei zeigte sich nach der allgemeinen Magenhemmung plötzlich in der Mitte des Fundusteiles eine tiefe Einschnürung, die sich rasch kardiawärts bewegte. Der zwischen Kardia und Einschnürungsring liegende Mageninhalt wurde durch die sich öffnende Kardia in den erweiterten und bewegungslosen Oesophagus geschoben. Hier lag also ein echter antiperistaltischer Reflex vor. Eine Hemmung des Fundus wurde auch hier vermißt.

Bedeutend schneller und stürmischer lief das Kupfersulfaterbrechen ab. Nach der Hemmung, die immer gleich ist, kontrahierte sich erst der Pylorusteil und sodann der Fundusteil in toto. Die Kardia öffnete sich, und der in den hochstehenden Zwerchfellwinkel weit hinaufgezogene Fundusteil entleerte mit großer Kraft in breitem Strahl einen Teil seines Inhaltes in den dilatatierten Oesophagus. Verlief das Kupfersulfaterbrechen noch stürmischer, so erweiterte sich der untere Teil der Speiseröhre beim ersten Brechstoß sackartig. In diesen sackartigen Teil der Speiseröhre entleerte der Magen seinen Inhalt mit solcher Intensität, daß der Magenschatten überhaupt nicht mehr zu sehen war. Man gewann den Eindruck, daß hier eine aktive Längsmuskelkontraktion die Kardia dilatierte.

Man sieht aus diesen Versuchen, daß der Ablauf der Magenrevolution beim Brechakt der Katze ziemlich verschieden sein kann.

Weniger ins einzelne gehend sind die Beobachtungen beim Menschen. Levy-Dorn und Mühlfelder[1]) geben in einer kurzen Mitteilung an, daß sich beim Erbrechen der Magen kräftig um seinen Inhalt zusammenzieht. Czylharz und Selka[2]) berichten, daß sich der Antrumteil des Magens kontrahiert. Auch Groedels Serienaufnahmen sprechen für eine krampfhafte Kontraktion der Pars pylorica während des Erbrechens.

7. Die Innervation der Magenbewegungen beim Brechakt.

In welcher Weise die koordinierten Bewegungen, die zur rückläufigen Entleerung des Magens in die Speiseröhre führen, innerviert werden, ist noch nicht völlig geklärt. Nach allem, was bis jetzt beobachtet wurde, müssen wir annehmen, daß beim Säugetier eine nervöse Verbindung des Magens mit dem Brechzentrum

[1]) Levy-Dorn u. Mühlfelder: Zitiert auf S. 443.
[2]) Czylharz u. Selka: Zitiert auf S. 444.

nötig ist. Jedenfalls sind am *isolierten* Säugetiermagen typische Brechbewegungen noch nicht beobachtet worden. Die alten Versuche von SCHÜTZ[1]) beweisen in dieser Hinsicht nichts. SCHÜTZ injizierte dem lebenden Tier Apomorphin, nahm dann erst den Magen heraus und sah antiperistaltische Bewegungen. Da der Angriffspunkt des Apomorphins sicher zentral ist, kann es sich hier nicht um eine peripherische Wirkung des Apomorphins gehandelt haben. Wahrscheinlich waren die Brechbewegungen bereits zentral eingeleitet, als der Magen herausgenommen wurde. Bei eigenen Versuchen am isolierten Magen sah ich nie Antiperistaltik. Dagegen kann man eine andere Erscheinung hervorrufen, die jedoch mit dem Erbrechen nichts zu tun hat. Füllt man in den isolierten Katzenmagen eine größere Flüssigkeitsmenge, z. B. 100 ccm, so entstehen plötzlich rhythmische intermittierende Öffnungen der vorher geschlossenen Kardia, und die Magenwand zieht sich zusammen, so daß der Inhalt in die Speiseröhre zurückgetrieben wird, bis ein gewisser Ausgleich erreicht ist. Der Pylorus bleibt nach wie vor dabei geschlossen.

Beim Froschmagen scheint allerdings eine rein peripherisch vermittelte Brechbewegung des Magens möglich zu sein. Wenn MELLINGER[2]) einem Frosch, dessen Zentralnervensystem er zerstört hatte, 0,05 g Brechweinstein in den Magen einführte, sah er antiperistaltische Einschnürungen vom Pylorus zu der Kardia laufen, die den Inhalt rückläufig entleerten. GRUZOWSKI[3]) hat das unter THUMAS[3]) bestätigt. Diese Beobachtung ist nicht uninteressant im Hinblick auf die obenerwähnten Untersuchungen über die Erregungsleitung im Froschmagen (S. 428). Die Frösche sollen übrigens nur zu bestimmten Jahreszeiten brechen können.

Der erste, der die Frage der *efferenten* Bahnen für den Magenbrechakt bearbeitet hat, war v. OPENCHOWSKI[4]). Bei zentral wirkenden Brechmitteln blieben nach seinen Versuchen die charakteristischen Brechbewegungen aus nach Zerstörung der Vierhügel, nach Durchschneidung des Rückenmarks bis zum 5. Wirbel bzw. der Vorderstränge, Durchschneidung der Grenzstränge in Höhe der 6. und 7. Rippe und nach vollständiger Durchtrennung der Splanchnici. Nach Vagotomie wurde das Erbrechen erschwert, aber nicht verhindert. Die Ergebnisse von OPENCHOWSKI sind nur zum Teil bestätigt worden.

Auch BRAUN und SEIDEL[5]) sahen trotz Vagotomie bei Hunden nach Apomorphin Erbrechen. Sie stellten fest, daß die Durchschneidung der Splanchnici den Magenbrechakt nur hemmt, aber nicht aufhebt (bei Apomorphin und Tartarus stibiatus). Dagegen waren Apomorphin und Brechweinstein bei hoher Rückenmarksdurchschneidung völlig wirkungslos. VALENTI[6]) glaubte aus Versuchen an Hunden schließen zu können, daß die zentrifugale Bahn für den Brechakt hauptsächlich durch die Vagi gehe.

KLEE[7]) versuchte die Lösung der Frage mit faradischer Reizung des intakten Vagus am Hals. Bei mittleren Reizen, die den Puls etwa auf die Hälfte verlangsamten, trat Pylorusschluß, rückläufige Inhaltsverschiebung und Kardiaöffnung mit typischen Brechbewegungen ein. Waren aber die Splanchnici durchschnitten, so vermochte derselbe Reiz keine Brechbewegungen am Magen hervorzurufen. Dafür wurde der Mageninhalt durch vertiefte Peristaltik bei geschlossener Kardia und rhythmisch sich öffnendem Pylorus in das Duodenum getrieben. Gleichzeitig machte die Bauchpresse die gewöhnlichen Brechbewegungen. Daraus läßt sich schließen, daß die Splanchnicusbahn für den Ablauf der normalen Magenbrech-

[1]) SCHÜTZ: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 21, S. 341. 1886.
[2]) MELLINGER: Zitiert auf S. 441.
[3]) THUMAS: Zitiert auf S. 442.
[4]) v. OPENCHOWSKI: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1889, S. 549.
[5]) BRAUN u. SEIDEL: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 17, S. 533. 1907.
[6]) VALENTI: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 63. 1910.
[7]) KLEE: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 128, S. 204. 1919.

bewegung wichtig ist. Vermutlich ist sie wesentlich für den Pylorusschluß. Später wurden die Versuche erweitert, und es fand sich, daß auch nach Splanchnicotomie noch Pylorusschluß, Brechbewegungen und Kardiaöffnung am Magen erzielt werden konnte, wenn man den faradischen Strom für die Vagusreizung so stark nahm, daß Herzstillstand eintrat. Allerdings waren die Magenbrechbewegungen dabei unvollständig ausgebildet [Laux und Klee[1])].

Die obenerwähnten Versuche von Hatcher und Weiss[2]) beziehen sich auf die *afferenten* Bahnen. Auch wurden die Magenbewegungen im besonderen nicht beobachtet. Immerhin erlauben die Versuche einige Schlüsse auf die efferenten Bahnen für den Magen. Auch Hatcher und Weiss fanden, daß durch Vagotomie das Apomorphin-, Kupfersulfat- und Sublimaterbrechen nicht aufgehoben ist. Sie stellten ferner fest, daß auch nach Durchschneidung des Rückenmarks in Höhe des 5. bis 6. Thorakalwirbels bei Hunden auf Apomorphin (intramuskulär) und bei Katzen auf Sublimat (intravenös) Erbrechen erfolgte. Auf Brechmittel verschiedenster Angriffspunkte kann sich demnach trotz Vagotomie und trotz Rückenmarksdurchschneidung der Magen durch Brechen entleeren. Diese Versuche finden teilweise Bestätigung in Untersuchungen von Klee und Laux[1]). Sie verfolgten die Magenbewegung bei Brechmitteln mit dem Röntgenverfahren und stellten bei Katzen fest, daß der Magenbrechakt sowohl durch Vagotomie wie durch Splanchnicotomie sehr erschwert wurde, daß aber doch bei sehr großen Dosen Apomorphin Erbrechen erfolgte, falls nur eine der beiden Nervenbahnen erhalten war. Große Mengen Kupfersulfat führten auch bei vagotomierten Tieren noch zum Erbrechen.

Aus all diesen verschiedenen Versuchen geht hervor, daß die koordinierte Magenbrechbewegung eintreten kann, wenn nur eine Bahn, Vagus oder Sympathicus, zum Brechzentrum intakt ist. Vermutlich werden aber bei intakten Tieren beide Nervenbahnen zur zentrifugalen Leitung benutzt, wobei der Splanchnicus für den bereits im Prodromalstadium eintretenden Pylorusschluß wichtig ist. Wird eine Bahn unterbrochen, so wird der Magenbrechakt sehr erschwert, ist aber unter bestimmten Bedingungen und bei starken Reizen noch möglich. Wieweit die rückläufige Bewegung des Magens beim Brechakt durch intramurale Reflexe, wieweit durch hemmende und fördernde Wirkung der extragastrischen Nerven zustande kommt, bleibt noch unentschieden.

In diesem Zusammenhange ist auch die Innervation der Kardia viel erörtert worden. Beim Schlucken wird die Kardia durch eine lokalen — peristaltischen — Reflex geöffnet. Füllt man die Speiseröhre mit Röntgenbrei und reizt den Vagus am Hals, wird der Brei durch peristaltische Wellen durch die sich öffnende Kardia in den Magen befördert. Schneidet man den Vagus am Hals durch, so tritt vorübergehend Kardiakrampf ein. Dagegen ruft Vagotomie oberhalb des Zwerchfells keine Steigerung des Kardiatonus hervor [Gottstein[3]), Stark[4]), Sinnhuber[5]), Sauerbruch und Haecker[6])]. Openchowski[7]) nahm besondere kardiaöffnende Bahnen an, die er bei ihrem Eintritt in die Kardiamuskulatur auch anatomisch isolierte. Er hielt sie für sympathische Fasern, die aus dem Plexus aorticus und dem Grenzstrang stammen. Diese Angabe ist anatomisch bisher nicht bestätigt. Daß vom Ganglion stellatum abwärtsziehende sympa-

[1]) Klee u. Laux: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 149, S. 189. 1925.
[2]) Hatcher u. Weiss: Zitiert auf S. 442.
[3]) Gottstein: Die gleichzeitige doppelseitige Vagotomia supradiaphragmatica. Habilitationsschr. Breslau 1902.
[4]) Stark: Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 34.
[5]) Sinnhuber: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 50, S. 102. 1903.
[6]) Sauerbruch u. Haecker: Dtsch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 31.
[7]) v. Openchowski: Zitiert auf S. 442.

thische Fasern sich mit dem Vagus verbinden, ist bekannt [s. a. Greving[1])]. Sowohl Langley[2]) wie Openchowski konnten mit bestimmter Reizstärke, bestimmtem Reizintervall oder nach Atropin vom Vagus aus den Kardiatonus vermindern.

Aus allem kann man schließen, daß der Vagus einer Steigerung des Kardiatonus entgegenwirkt. Dem entsprechen neuere Beobachtungen von Klee und Laux, die an der Katze nach Adrenalin Kontraktion der Kardia und Erschlaffung von Speiseröhre und Magen feststellten.

Wahrscheinlich spielen bei der Eröffnung der Kardia im Erbrechen intramurale Reflexe eine große Rolle. Doch wird die Herabsetzung des Kardiatonus offenbar durch den unversehrten Vagus erleichtert.

---

[1]) Greving: Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre Bd. 5, S. 327. 1920.

[2]) Langley: On inhibitory fibres in the vagus etc. Journ. of physiol. Bd. 23, S. 407. 1898.

Bewegungen des Darmes.

Von

Paul Trendelenburg

Freiburg i. Br.

Mit 3 Abbildungen.

Zusammenfassende Darstellungen.

Starling, E. H.: Überblick über den gegenwärtigen Stand der Kenntnisse über die Bewegungen und die Innervation des Verdauungskanals. Ergebn. d. Physiol. Bd. 1, II, S. 446. 1902. — Magnus, R.: Die Bewegungen des Verdauungskanales. Ergebn. d. Physiol. Bd. 7, S. 27. 1908. — Bickel, A.: Der nervöse Mechanismus der Sekretion der Magendarmdrüsen und der Muskelbewegung am Magendarmkanal. Ergebn. d. Physiol. Bd. 24, S. 228. 1925.

Unsere Kenntnisse über die Physiologie und Pharmakologie der Bewegungen des Verdauungskanales weisen noch weite Lücken auf. Hieran dürfte besonders der Umstand schuld sein, daß die Methoden der Untersuchung der Magendarmbewegungen größere Schwierigkeiten zu überwinden hatten und trotz mancher Fortschritte, die während der letzten Jahrzehnte gemacht worden sind, noch nicht auf die Höhe der Methoden, mit denen das Verhalten des Kreislaufes, des Nervensystems oder der quergestreiften Muskeln untersucht werden, gebracht werden konnten. Weiter wirkte auf den Fortschritt der Erkenntnisse hemmend, daß die Einzelergebnisse der Forschungen häufig einander widersprachen. So ließ sich über den Einfluß der Nervenreizungen auf die Bewegungen des Verdauungskanales erst sehr viel später als bei den meisten anderen Organen ein sicheres Urteil gewinnen, und die Pharmakologie der Magendarmbewegungen ist auch heute noch voll von z. T. ungeklärten Widersprüchen. Es wird sich im Laufe dieser Darstellung zeigen lassen, daß der Mangel an Übereinstimmung zum Teil durch die verhältnismäßig stark ausgeprägte Artspezifität der Darmphysiologie und -pharmakologie zustande kommt. Wie die Bewegungsformen bei den einzelnen Säugetierarten recht verschieden ist, so wechselt auch das Verhalten gegen chemische Reize.

Als wichtigste Etappen in der *Entwicklung der Methoden* seien kurz folgende Untersuchungen erwähnt. In der ältesten und primitivsten Untersuchungsform: Eröffnung der Bauchhöhle und Betrachtung der freigelegten Organe brachte der vivisektorische Versuch nur wenig befriedigende Ergebnisse, da die Magendarmbewegungen durch sensible Reize und durch Abkühlung viel stärker als etwa die Herz- oder Skelettmuskelbewegungen gestört werden. So bedeutete

es einen wesentlichen Fortschritt, als Sanders Ezn und van Braam Houckgeest Anfang der 70er Jahre die Eröffnung der Bauchhöhle im körperwarmen Kochsalzbad vornahmen und so die Organe gegen Austrocknung und Abkühlung schützten. Mit Ersatz der Kochsalzlösung durch Ringerlösung oder Tyrodelösung findet diese Methode in verschiedenen Modifikationen auch jetzt noch vielfach Anwendung und gibt besonders nach Ausschaltung des Zentralnervensystems gute Ergebnisse.

Für die Feststellung der zeitlichen Verhältnisse beim Nahrungstransport durch den Verdauungskanal ist die Methode der Untersuchung mit Röntgenstrahlen, die bei Tierversuchen zuerst von Cannon 1898 in ausgedehntem Umfang herangezogen wurde, von großer Bedeutung geworden. Sie hat eine seltener benutzte ältere Methode verdrängt, bei der ein geblähter Gummiballon in den Magen eingeführt wurde, dessen Fortschreiten an einem mit dem Ballon verbundenen Bandmaß verfolgt werden konnte.

Eine gute Beobachtung der einzelnen Abschnitte des Verdauungskanales gestattet das Verfahren von Katsch und Borchers (1913), die in die Bauchwand ein durchsichtiges Celluloidfenster zur aseptischen Einheilung brachten.

Die objektive Darstellung der Bewegungen der verschiedenen Abschnitte des Verdauungskanales wurde besonders von Bayliss und Starling (1899) gefördert, die in den Darm des Tieres von einem Bauchschnitt aus eine dehnbare Gummiblase einführten und deren Inhaltsschwankungen aufzeichneten. Neuerdings benutzte Ganter dies Verfahren, um das Verhalten des menschlichen Dünndarmes zu untersuchen; er läßt eine am Ende eines dünnen Gummischlauches befestigte Gummiblase verschlucken und registriert die Inhaltsschwankungen derselben.

Eine besondere Bereicherung unserer Kenntnisse brachte schließlich die Methode der Untersuchung an ausgeschnittenen Darmstücken, die Magnus, angeregt durch Beobachtungen Cohnheims, am überlebend gehaltenen Katzendarm 1904 einführte, nachdem vorher schon einige derartige Versuche am überlebenden Darm und Magen im Laboratorium Ludwigs und Hofmeisters durchgeführt worden waren.

I. Normale Bewegungen der Darmmuskeln im Körper.

Sehr geringe Beachtung fanden bisher die Bewegungen, welche die *Muskeln der Darmzotten* ausführen, und welche möglicherweise von Bedeutung für die Resorption der gelösten Bestandteile des Darminhaltes sind. Wenn man bei einem Fleischfresser — nur bei diesen sind echte Zotten vorhanden, während bei den Nagern längere Schleimhautleisten die gleiche Funktion haben dürften — den Dünndarm eröffnet und mit einem Mikroskop die Oberfläche der Schleimhaut betrachtet, so sieht man, daß die dicht gedrängt stehenden Zotten meist nicht in völliger Ruhe verharren, sondern von Zeit zu Zeit führt die eine oder andere derselben eine sehr rasch verlaufende Zusammenziehung aus, die die Länge der Zotte wohl auf ein Drittel der Ruhelänge vermindert und der innerhalb etwa einer Sekunde eine rasche Wiederausdehnung folgt[1]). Diese scheinbar regellosen rhythmischen Zottenkontraktionen können durch lokale Reize – Aufbringen von Galle, von Pepton- oder Sodalösungen usw. — angeregt werden. Da die glatten Muskelfasern der Darmzotten parallel zur Achse liegen und das zentrale Chylusgefäß umgeben, scheint ihre Kontraktion geeignet, die Lymphbahnen und Venen der Zotten rhythmisch zu entleeren und das Diffusionsgefälle zwischen

[1]) Hambleton, B. F.: Americ. journ. of physiol. Bd. 34, S. 446. 4914.

dem Darminhalt und den die resorbierbaren Substanzen aufnehmenden Körperflüssigkeiten zu begünstigen [s. hierzu Graf Spee[1])].

Beobachtet man die *normale Tätigkeit des Dünndarmes*[2]) der Säugetiere durch ein eingeheiltes Celluloidbauchfenster oder im Ringerbad, so fällt auf, daß sowohl die Ring- wie besonders die Längsmuskeln dauernde Bewegungen ausführen, sofern nicht sensible Reize abnorme Zustände schaffen. Besonders deutlich sieht man beim Kaninchen an jedem Abschnitte des Dünndarmes rhythmische Zusammenziehungen und Wiederausdehnungen in der Längs- und Querrichtung. Diese Bewegungen, denen Ludwig den treffenden Namen Pendelbewegungen gab, treiben den Darminhalt nicht in bestimmter Richtung auf eine weitere Strecke fort, sondern sie wirken mischend und knetend. Bei manchen Tierarten sind die Pendelbewegungen unter bestimmten Bedingungen sehr kräftig. So können sie sich bei der Katze zu den sog. rhythmischen Segmentationen steigern (Cannon). Im Röntgenbilde erkennt man, wie der den Dünndarm gleichmäßig füllende Inhalt durch örtliche Zusammenziehungen der Ringmuskeln zu gleich großen Kugeln abgetrennt wird. Die Kugeln werden nach wenigen Sekunden durch die Zusammenziehung bisher erschlaffter Ringmuskelanteile halbiert und wieder einige Sekunden später bilden sich aus je 2 Hälften der ursprünglichen Kugeln neue Kugeln, so daß sich eine innige Durchknetung ohne Fortbeförderung ergibt. Bei anderen Tierarten sind dagegen die Pendelbewegungen, deren Frequenz für jede Tierart eine nahezu konstante ist und mit der Größe der Tierart zunimmt, nur wenig ausgeprägt, wie z. B. beim Meerschweinchen. Viele Einflüsse, über die weiter unten berichtet wird, können das Pendeln unterdrücken, so daß dann der Dünndarm in völliger Ruhe verharrt.

Bei den meisten Säugetierarten sind diesen Pendelbewegungen trägere Kontraktionen der Ringmuskeln oder auch Längsmuskeln übergeordnet, die meist *Tonusschwankungen* bezeichnet werden. Während beim Kaninchen in der Regel die Fußpunkte und Spitzen der Pendelbewegungen durch eine Gerade verbunden werden können und die träge Kontraktionsform fehlt, sind bei der Katze und dem Hunde die regelmäßigen, kurzwelligen Pendelbewegungen meist unregelmäßigen, langgezogenen Tonusschwankungen aufgesetzt, deren Bedeutung und Entstehung noch nicht klar ist. Nicht selten treten sie viel deutlicher in Erscheinung als die Pendelbewegungen.

Als dritte Bewegungsform kann am gefüllten Dünndarm die eigentliche für den Dünndarm typische Bewegung, die *peristaltische Welle* einsetzen. Am leeren Darmrohr fehlen echte peristaltische Wellen. Sie beginnen nach der Füllung mit einer Zusammenziehung der Ringmuskeln oberhalb der gedehnten Stelle, gleichzeitig erschlaffen die Ringmuskeln unterhalb derselben und alsbald beginnt der Kontraktionsring mit erheblicher Geschwindigkeit afterwärts fortzuwandern, den Dünndarm völlig entleerend und den Inhalt in den Dickdarm vorschiebend. Der Sphincter ileocolicus bildet dabei kein Hindernis.

Manche Untersucher trennen von den peristaltischen Wellen die Rollbewegung und den peristaltischen Sturz (peristaltic rush) ab. Aber wahrscheinlich handelt es sich bei diesen Bewegungsformen nur um besonders lebhaft ablaufende peristaltische Wellen, und daß sie eine gesonderte Bewegungsform darstellen, ist nicht bewiesen.

[1]) Spee, Graf F.: Arch. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. 1885, S. 159.

[2]) Bayliss, W. M. und E. H. Starling: Journ. of physiol. Bd. 24, S. 99. 1899; Bd. 26, S. 125. 1900/01. — Cannon, W. B.: Americ. journ. of physiol. Bd. 6, S. 251. 1902; Bd. 30, S. 115. 1912. — Meltzer, S. J.: Americ. journ. of physiol. Bd. 17, S. 143. 1906/07. — Katsch, G. und E. Borchers: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 12, S. 237. 1913. — Alvarez, W. C. und S. I. Mahoney: Americ. journ. of physiol. Bd. 69, S. 211. 1924 und andere.

Bei Tierarten, die einen gut ausgebildeten *Blindsack*[1]) besitzen, so bei Kaninchen und Meerschweinchen, wird der aus dem Ileum herausgetriebene Inhalt zum großen Teile zunächst vom Coecum aufgenommen. Die neu zugeführte Nahrung wird bei Ratten hierbei in den alten Blindsackinhalt hineingepreßt, während beim Meerschweinchen die neue Nahrung sich mit der alten gleichmäßig mischt.

Die Pendelbewegungen des Blindsackes haben einen langsameren Rhythmus als die des Dünndarmes, sie sind meist wenig ausgeprägt. Daneben kommen rhythmische Ein- und Ausstülpungen der Haustren vor, die wohl wie die Pendelbewegungen mischende Wirkung haben. Von Zeit zu Zeit laufen, oft für die Dauer von vielen Stunden, peristaltische Kontraktionen über den ganzen Blindsack hin und her. Die Welle kehrt bei ihrer Ankunft am Sphincter coeco-colicus um und läuft bis zum Blindsackende zurück. Niemals sind diese peristaltischen Wellen so vollkommen, daß der Blindsackinhalt völlig entleert würde. Vielmehr zeigt dieser bei Hunger und nach Fütterung fast die gleiche Füllung. Der Inhalt wird nur entsprechend den neu eingepreßten Mengen entleert. Hauptsächlich wird hierbei altes Futter, daneben aber auch etwas neues Futter in den Dickdarm abgegeben.

Der Austritt des Dünndarminhaltes durch die Bauhinsche Klappe geht in Schüben vor sich: die Schübe werden bei stärkerer Dickdarmfüllung reflektorisch gehemmt[2]).

Entsprechend den erheblichen Unterschieden im anatomischen Aufbau des *Dickdarmes*[3]) ist auch die Bewegungsform seiner Muskulatur bei den verschiedenen Säugetierarten nicht ganz einheitlich. Es lassen sich besonders zwei funktionell zu trennende Abschnitte unterscheiden. Die Bewegungen des proximalen Dickdarmteiles begünstigen die Eindickung des Inhaltes, während der distale Abschnitt den eingedickten Kot aufstapelt und von Zeit zu Zeit nach dem Mastdarm fortleitet.

An beiden Dickdarmabschnitten sind langsame *Pendelbewegungen* zu sehen. Daneben zeigt der Dickdarm der Pflanzenfresser häufig das eigenartige Bild des *Haustrenfließens*. Im Gegensatz zum ungegliederten Dickdarm der Fleischfresser besitzt der Herbivorendickdarm Tänien, zwischen denen sich durch Einschnürungen der Ringmuskeln Ausbuchtungen, die Haustren, bilden. Es sind dies keine präformierten Gebilde. Häufig sieht man vielmehr, wie sich ihre Kuppen einbuchten und wie sich benachbart neue Ausstülpungen an der Stelle der alten Einziehungen bilden. Dieser Prozeß kann nach beiden Seiten fortlaufen, so daß die Kuppen fortzufließen scheinen. Meist aber treten die Aus- und Einstülpungen ganz regellos über den Dickdarm verteilt auf.

Sowohl beim Pflanzenfresser wie beim Fleischfresser sind die echten *peristaltischen Wellen* des Dickdarmes schwer von den oft starken *Tonusschwankungen* zu unterscheiden. Bei beiden Tierarten laufen die Kontraktionswellen nicht nur abwärts, sondern auch aufwärts gegen das Coecum und Ileum zu.

[1]) Elliot, T. R. und E. Barclay-Smith: Journ. of physiol. Bd. 31, S. 272. 1904. — Basler, A.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 128, S. 251. 1909. — Katsch und Borchers: a. a. O. und andere.

[2]) Tönnies, W.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 204, S. 477. 1924.

[3]) Jacobj, C.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 27, S. 119. 1890. — Elliot und Barcley-Smith: a. a. O. — Cannon, W. B.: Americ. journ. of physiol. Bd. 6, S. 251. 1902; Bd. 29, S. 238. 1911/12. — Boehm, G.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 72, S. 1. 1913. — Katsch und Borchers: a. a. O. — Klee, Ph.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 145, S. 557. 1912. — Ganter, G. und K. Stattmüller: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 42, S. 143. 1924. — Lenz, E.: Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie Bd. 28, S. 75. 1923.

Beim Fleischfresser pflegen die am Endsphincter des Ileum anlangenden peristaltischen Wellen noch ein Stück weit über das proximale Kolon fortzulaufen. Am Ende der in dieses vorgeschobenen Kotmassen bildet sich dann ein stehender Kontraktionsring aus, der das weitere Vordringen verhindert und ein Zentrum bildet, von dem aus leichte antiperistaltische Wellen gegen das Ileum hin ausgesandt werden (Jacobj, Cannon). Diese *antiperistaltischen Wellen* verlaufen so flach über den Dickdarm hin, daß sie den Inhalt nicht stärker verschieben. Niemals pressen sie unter normalen Verhältnissen den Inhalt des Dickdarmes durch die Klappe in den Dünndarm zurück. Ihre Frequenz beträgt bei der Katze 5—6 in der Minute. Der oben erwähnte Kontraktionsring bleibt geschlossen, bis der Inhalt des proximalen Kolons stark eingedickt ist, dann öffnet er sich periodisch und läßt kleine Schübe von Kotbrei durchtreten.

Beim Pflanzenfresser liegen die Dinge ähnlich. Am Kaninchendickdarm[1]) ist zwischen Colon transversum und descendens ein spindelförmiger Muskelsphincter nachweisbar, der die ankommenden peristaltischen Wellen auffängt und von dem aus dann jeweils rückläufige Wellen entsandt werden.

Der untere Teil des proximalen Dickdarmabschnittes ist nicht mehr zu antiperistaltischer Tätigkeit befähigt. In ihm werden durch tonische Einschnürungen der Ringmuskeln die Kotballen oder Kotpillen abgeschnürt und durch langsames Fortschreiten der Kontraktionsringe in den *distalen Dickdarmabschnitt* vorgeschoben. Bei der Katze vereinen sich die Kotballen hier zu einer Kotsäule, beim Pflanzenfresser wandern die einzelnen Pillen hintereinander durch den sehr langen distalen Dickdarmabschnitt.

Der distale Dickdarmabschnitt beteiligt sich beim Fleischfresser intensiv bei den hier nicht näher zu schildernden Defäkationsbewegungen.

Bei der Röntgendurchleuchtung nach Einnahme einer Kontrastmahlzeit sieht man am Dickdarm des Menschen neben lebhaften Pendelbewegungen und Haustreneinstülpungen sehr seltene, rasch verlaufende peristaltische Bewegungen, die den Inhalt auf weite Strecken analwärts fortbefördern [große Kolonbewegungen von Holzknecht[2])]. Am proximalen Abschnitt kommen echte antiperistaltische Bewegungen vor[3]). Während der großen Kolonbewegungen stehen die Haustrenbewegungen still.

II. Verhalten der Darmbewegungen bei Reizung der autonomen Nerven.

Wie bei manchen anderen autonom innervierten Organen ist auch am Darmkanal der Einfluß der beiden autonomen Teilsysteme auf die Bewegungsvorgänge im allgemeinen ein antagonistischer: wo die Reizung der sympathischen Fasern hemmend wirkt, erregt meistens die Reizung der parasympathischen Fasern und umgekehrt. Der Antagonismus ist aber nicht gesetzmäßig. So fehlt dem Sphincter ileocoecalis scheinbar die parasympathische Innervierung, und manche Teile des Darmkanales erhalten aus *einem* Teilsystem der autonomen Innervation sowohl hemmende wie fördernde Fasern.

Die zum Darm ziehenden *sympathischen Fasern* verlassen das Rückenmark durch die vorderen Wurzeln des Brust- und Lendenmarkes. Das oberste Segment, das zum Dünndarm Fasern abgibt, ist das 6. bis 8. Brustsegment und als unterstes Segment, das mit dem Dickdarm sympathische Verbindung hat, wird das 5. Lendensegment genannt. Nach dem Durchtritt durch den Grenzstrang sammeln

[1]) Auer, I.: Journ. of pharmacol. a. exp. therap. Bd. 25, S. 140. 1925.
[2]) Holzknecht, G.: Münch. med. Wochenschr. Jg. 56, S. 2401. 1909.
[3]) Literatur bei E. Stieblin: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 10, S. 383. 1913.

sich die oberen sympathischen Fasern in den Splanchnicusnerven, die in den Plexus mesentericus superior und inferior einmünden. Daß die sympathischen Darmfasern in diesem Plexus durch Ganglienstationen unterbrochen sind, wurde durch den Nicotinversuch von Bunch bewiesen. Die aus dem oberen Plexus auslaufenden postganglionären Fasern gehen größtenteils zum Dünndarm, zum Teil aber auch zum Blindsack und zum proximalen Dickdarmabschnitt. Hauptsächlich bezieht jedoch der Dickdarm seine sympathische Innervation aus dem Plexus mesenterius inferior, zum Teil durch die diesem entspringenden Nervi hypogastrici.

Nachdem ursprünglich angenommen worden war, daß die zum *Dünndarm* gehenden Splanchnicusfasern auf die Dünndarmbewegungen fördernd einwirken könnten, beschrieben 1857 Ludwig und Pflüger den völligen Stillstand der Dünndarmbewegungen als Folge einer elektrischen Reizung der Splanchnicusnerven. Den wiederholt geäußerten Einwand, diese Hemmung sei nur die mittelbare Folge der durch die Splanchnicusreizung herbeigeführten Gefäßverengerung,

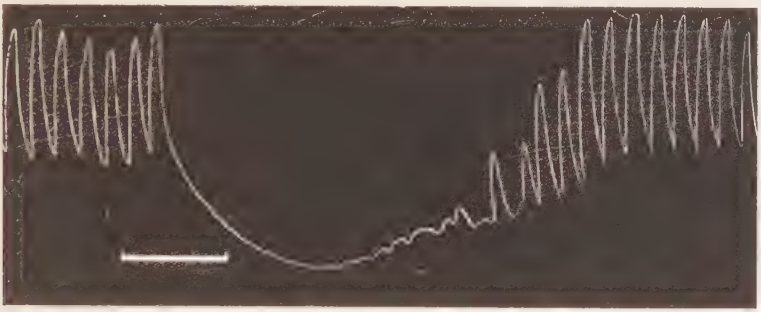


Abb. 110. Einfluß der elektrischen Reizung der beiden Splanchnicusnerven auf die Bewegungen des Dünndarmes des Hundes (Gummiblase in einer Schlinge). (Nach Bayliss und Starling.)

widerlegten u. a. endgültig Bayliss und Starling: die Hemmung, die eine Latenz von wenigen Sekunden hat, kann auch noch bei stillstehendem Kreislauf erhalten werden. Die Hemmung äußert sich in einer Unterdrückung der Pendelbewegungen und der peristaltischen Wellen sowie in einer erheblichen Senkung des Tonus der Ring- und der Längsmuskeln (Abb. 110).

Am Dünndarm scheint die Reizung der sympathischen Nerven[1]) stets eine reine Hemmung auszulösen. Ältere Angaben, daß gelegentlich statt des Stillstandes eine Erregung der Dünndarmbewegungen vorkomme, sind von den meisten Nachuntersuchern — so von Bayliss und Starling, Bunch, Klee abgelehnt worden. Weiter ist auch die Ansicht, daß das motorische Verhalten der Ringmuskeln bei der Splanchnicusreizung ein dem Verhalten der Längsmuskeln entgegengesetztes sei (Ehrmann u. a.) als unrichtig erwiesen: beide Muskellagen reagieren gleichsinnig mit einer Hemmung.

Ebenso wie die elektrische Reizung der Splanchnicusnerven tritt auch nach der Reizung des 6. bis 13. Brustnerven und des 1. Lendennerven die typische Sympathicushemmung auf. Außerhalb der Splanchnicusnerven scheinen nur unbedeutende sympathische Verbindungen zum Dünndarm zu gehen.

[1]) Braam Houckgeest, van: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 6, S. 266. 1872; Bd. 8, S. 163. 1874. — Bayliss und Starling: a. a. O. — Bunch, J. L.: Journ. of physiol. Bd. 22, S. 357. 1897/98. — Klee, Ph.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 154, S. 552. 1913, und andere.

Der Ringmuskel des untersten Dünndarmabschnittes, den man aus funktionellen Gründen als *Sphincter ileocoecalis*[1]) zusammenfaßt, verhält sich bei Sympathicusreizung umgekehrt wie der sonstige Dünndarmringmuskel: bei elektrischer Reizung der aus dem untersten Brustsegment und den beiden obersten Lendensegmenten das Rückenmark verlassenden Fasern zieht sich ausnahmslos ein 10 mm breiter Ileumabschnitt, der dem Dickdarm unmittelbar benachbart ist, zusammen, während die höheren Ileumabschnitte, wie erwähnt, glatt gehemmt werden (Elliott).

Auf den *Dickdarm*[2]) hat die Reizung der Splanchnici oder Hypogastrici bestenfalls eine sehr viel schwächere Wirkung als auf den Dünndarm. Sie ist am oberen Dickdarmabschnitt deutlicher wie an den tieferen Teilen. Bei der Mehrzahl der Versuche bestand der Einfluß in einer Hemmung der Pendelbewegungen, der Tonusschwankungen und der peristaltischen wie der antiperistaltischen Wellen des proximalen Dickdarmabschnittes sowie in einer Erschlaffung des Blindsackes. Am distalen Abschnitt wird der Einfluß unsicher; meist ist die Reizung ganz wirkungslos. Nach Boehm löst der Splanchnicusreiz neben häufiger Hemmung nicht selten eine Steigerung des Dickdarmtonus aus. Die Antiperistaltik und der Tonus des Kontraktionsringes am Ende des proximalen Dickdarmabschnittes wurde dagegen nie erregt, meist vielmehr schwach gehemmt. Es bleibt noch zu entscheiden, ob die Tonuserregung nicht nur die Folge von Kreislaufstörungen ist oder ob sie nicht durch eine Reizung beigemengter parasympathischer Fasern verursacht ist.

Dickdarmhemmung erhielten v. Bechterew und Mislawski auch bei der Reizung des 2. bis letzten Lendenvorderwurzel und der 3 obersten Kreuzbeinvorderwurzeln.

Ob die im Vagus zum Darme ziehenden *parasympathischen Nervenfasern* außer dem Dünndarm auch größere Abschnitte des Dickdarmes versorgen, ist noch nicht sicher entschieden. Aus Reizungsversuchen ergibt sich, daß wohl höchstens der proximale Dickdarmabschnitt Vagusfasern bezieht. Der untere Dickdarmabschnitt erhält dagegen sicher aus dem 1. bis 4. Kreuzbeinsegment parasympathische Fasern, deren Ursprung je nach der Tierart ein etwas verschiedener ist. Sie verlaufen durch den Nervus pelvicus (erigens).

Nach der elektrischen Reizung der beiden *Vagi*[3]) wird fast ausnahmslos eine mit einigen Sekunden Latenz einsetzende Förderung der *Dünndarmbewegungen* beobachtet. Aber nicht immer ist die Reizung wirksam. Besonders beim Hunde und der Katze ist der Reizerfolg unsicher. Für die Unsicherheit des Reizerfolges ist wohl zum Teil der ungewöhnlich hohe Splanchnicustonus, den die im Versuche schwer vermeidbaren sensiblen Erregungen reflektorisch auslösen, verantwortlich zu machen. Hierfür spricht, daß die Vagusreize dann verhältnismäßig viel sicherer fördernd wirken, wenn zuvor die Splanchnici durchtrennt wurden oder das Rückenmark zerstört wurde. Aber einige Untersucher, wie Bechterew und Mislawski sowie Bayliss und Starling geben an, daß die Vagusreizung auch Hemmung des Dünndarms bewirken kann. Beim Hunde tritt nach einer Latenzzeit von 1—2 Sekunden oft eine 10—30 Sekunden dauernde Hemmung der Dünndarmbewegungen auf, ihr folgt dann bei fortdauernder Reizung der Nerven die Erregung. Das Wesen dieser Hemmung

[1]) Elliot, T. R.: Journ. of physiol. Bd. 31, S. 157. 1904.

[2]) Bechterew, W. und N. Mislawski: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1889, Suppl. S. 243. — Bayliss und Starling: a. a. O. — Elliot und Barclay-Smith: a. a. O. — Boehm: a. a. O. — Klee: a. a. O.

[3]) Bechterew und Mislawski, van Braam Houckgeest, Bunch, Meltzer, Jacobj, Boehm, Klee, Elliot und Barclay-Smith: a. a. O., und andere.

ist noch ungeklärt. Es handelt sich nicht um eine reflektorische Erregung sympathischer Fasern, denn die Splanchnicotomie verhindert jene Hemmung nicht. Vielleicht sind Kreislaufeinflüsse im Spiele.

Auf den *Sphincter ileocoecalis* übt nach Elliott und Klee die Reizung der parasympathischen Nerven, sowohl der Vagi wie der Pelvici, keine sichere Wirkung aus. Vielleicht hat der Vagusreiz eine unbedeutende Vermehrung des Sphinctertonus zur Folge.

Wie schon oben erwähnt wurde, bedarf die Frage, wie weit sich der Einfluß einer Vagusreizung auf die verschiedenen Abschnitte des *Dickdarmes* erstreckt, noch weiterer Bearbeitung. Während Bayliss und Starling sowie Klee an Hunden, Kaninchen und Katzen jeden Einfluß vermißten, fanden Bechterew und Mislawski oft eine auf den proximalen Dickdarmabschnitt und den Blindsack beschränkte Erregung zu rhythmischer Tätigkeit. Auch in neueren Versuchen Boehms löste der Vagusreiz bei der Katze häufig Wirkungen am proximalen Dickdarmabschnitt aus. Hierbei handelt es sich sicher nicht nur um fortgeleitete Erregungen des Dünndarmes. Neben einer Steigerung des Dickdarmtonus traten peristaltische Wellen oder antiperistaltische Bewegungen in Erscheinung oder vorhandene Wellen wurden verstärkt, und am Ende des proximalen Kolons kam es zur Ausbildung von Kontraktionsringen. Niemals wirkten Vagusreize hemmend, und nie hatten diese Einfluß auf die Bewegungen des distalen Dickdarmteiles. Beim Kaninchen folgen nach Boehm einer Vagusreizung ausnahmslos Erregungen. Die Blindsackbewegungen werden ausgelöst oder verstärkt, die Bewegungen der Haustren im proximalen Dickdarm werden vermehrt, die peristaltischen und antiperistaltischen Wellen sowie Kontraktionsringe (Kotabtrennungsbewegungen) treten daselbst auf. Hierbei wird der Dickdarmanfang gesteckt.

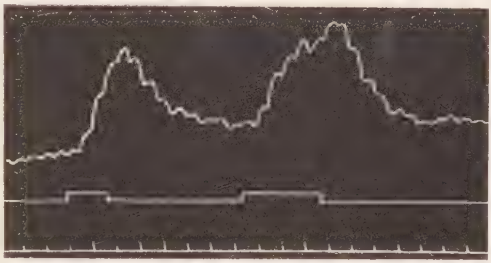


Abb. 111. Einfluß der elektrischen Reizung des rechten Nervus pelvicus auf die Bewegungen des Dickdarmes des Hundes (Gummiblase in einer Darmschlinge). (Nach Bayliss und Starling.)

Die Reizung der *Pelvici*[1]) (Abb. 111) löst nach Elliot und Barclay-Smith u. a. am Ende des Darmkanales Bewegungen aus, so daß man die Pelvici als Defäkationsnerven bezeichnet hat. Aber nach Boehm erstreckt sich ihr Einfluß bis kurz unterhalb des Ileumendes; auch der proximale Teil des Dickdarms der Katze zeigt nach einer Pelvicusreizung eine mächtige Kontraktion. Erst später setzt die hier nicht näher zu schildernde Defäkationsmitbewegung des distalen Dickdarmabschnittes ein. Die Antiperistaltik konnte durch die Pelvicusreizung nicht beeinflußt werden, ebenso blieben die Blindsackbewegungen unverändert.

III. Beziehungen des Zentralnervensystems zur Darmtätigkeit.

Die Unterbrechung der das Zentralnervensystem mit dem Dünndarm und dem Dickdarm verbindenden autonomen Nerven, also die Ausschaltung der Splanchnici und der Hypogastrici, der Vagi und der Pelvici ist für die gröberen Darmbewegungen belanglos. Friedenthal durchschnitt z. B. bei einem Hunde

[1]) Bayliss und Starling, Elliot und Barclay-Smith, Elliot, Boehm: a. a. O.

beide Vagi und Splanchnici und zerstörte das Rückenmark vom 5. Brustwirbel abwärts; die Verdauung dieses Tieres zeigte keine stärkeren Störungen. Schon früher hatten Goltz und Ewald darauf hingewiesen, daß sie in ihren bekannten Versuchen an Hunden mit verkürztem Rückenmark, bei denen allerdings der Einfluß des Vagus auf den Darm nicht ausgeschaltet worden war und nur der Dickdarm und Mastdarm nervös isoliert war, einige Zeit nach der Operation normale Kotentleerungen sahen.

Weisen schon diese Beobachtungen darauf hin, daß die gröbere Regulation der Darmbewegungen von den Elementen der Darmwandung besorgt wird, so konnte bei Durchleuchtungen der Tiere mit Röntgenstrahlen sowie bei Versuchen am freigelegten Darm und schließlich durch die später zu schildernden Arbeiten am ausgeschnittenen Darm mit Sicherheit nachgewiesen werden, daß alle genannten Formen der Darmbewegungen, die Pendelbewegungen und rhythmischen Segmentationen, die Tonusschwankungen und Kontraktionsringe, die peristaltischen und antiperistaltischen Wellen nach der Loslösung von den autonomen Zentren erhalten bleiben.

An der feineren Regulation der Darmbewegungen scheinen dagegen die Zentren der autonomen Darmnerven nicht unbeteiligt zu sein[1]). Ein getreues Bild über die Wirksamkeit tonischer Einflüsse, die aus diesen Zentren zur Peripherie gelangen, ließ sich erst nach der Einführung der Röntgendurchleuchtungsmethode gewinnen. Cannon führte bei Katzen die doppelseitige Splanchnicus- und Vagusdurchtrennung aus und verfütterte einige Zeit nach der Operation eine Mahlzeit von Kartoffelbrei oder Fleisch, der das Kontrastmittel zugesetzt worden war. Ein sehr deutlicher Unterschied in der Nahrungsbeförderung gegenüber den bei normalen Tieren festgestellten Zeiten ergab sich bei der Eiweißnahrung. Die Beförderung durch den Dünndarm war nach der Splanchnicusdurchtrennung stark beschleunigt, nach der Vagusdurchtrennung dagegen verlangsamt. Der Tonus der Vaguszentren scheint den der sympathischen Zentren zu übertreffen, denn bei der vereinten Durchtrennung beider autonomer Teilsysteme erwies sich die Fortbeförderung der Nahrung als mäßig verlangsamt. Viel geringer war der Einfluß der Entnervungen auf die Beförderungszeiten der Kohlenhydratnahrung, vielleicht weil das größere Nahrungsvolumen an sich den Transport begünstigte.

Gleiche Versuche, bei denen auch der Dickdarm seiner autonomen Innervation beraubt wurde, scheinen nicht vorzuliegen. Nach Vogt u. a. ist die Beschaffenheit des Kotes nach der Splanchnicusdurchschneidung bei Kaninchen oder Katzen nicht wesentlich verändert, es findet sich höchstens eine geringe Konsistenzverminderung. Hiernach scheint der Splanchnicus nur einen geringen hemmenden tonischen Einfluß auf den Dickdarm auszuüben. So sah man auch beim Hunde vor dem Röntgenschirm nach der Splanchnicusdurchtrennung die Dickdarmbewegungen weniger stark gefördert als die Dünndarmbewegungen.

Da der Sphincter ileocoecalis im Gegensatz zum Dünndarm und Dickdarm vom Splanchnicus fördernd innerviert wird, erhebt sich die Frage, ob der Spannungszustand des Sphincters durch den Fortfall der im Splanchnicus zugeleiteten zentralen Einflüsse zu merklichem Absinken gebracht wird. Beim normalen Tier bildet der Sphincter zusammen mit der Bauhinschen Klappe ein Ventil, durch das niemals erheblichere Mengen von Dickdarminhalt in den Dünndarm zurückgedrängt werden; im Röntgenbild macht auch bei kräftiger Antiperistaltik der Schatten an der Klappe immer halt. Kleinere Partikel scheinen dagegen

[1]) Vogt, H.: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1898, S. 399. — Cannon, W. B.: Americ. journ. of physiol. Bd. 17, S. 429. 1906/07. — Koennecke, W.: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 28, S. 384. 1922. — Klee: a. a. O.

das Ventil passieren zu können: wenigstens sahen GRÜTZNER[1]) u. a. nach ihm, daß bei verschiedenen Warmblütern und auch beim Menschen in den Mastdarm eingeführte Teilchen, wie Lycopodiumsamen, die Klappe passieren und in die oberen Abschnitte der Verdauungswege übertreten können. Ob der normale *relative* Verschluß des Ileum-Kolon-Ventiles von zentralen tonischen Einflüssen abhängig ist, läßt sich noch nicht sicher beantworten. Nach der Durchtrennung der Splanchnicusnerven beobachtete ELLIOTT[2]) ein fortschreitendes Sinken der Sphincterspannung. Anderseits gibt LYMAN[3]) an, daß der Sphincter nach der Rückenmarkszerstörung nicht insuffizient werde.

Über die Bedeutung der die autonomen Nervenfasern unterbrechenden *Ganglienzellen* für die Darmbewegungen liegen nur wenige Beobachtungen vor. Die parasympathischen Ganglienzellen liegen in der Darmwand selbst. LANGLEY[4]) vermutet, daß die präganglionären Fasern nicht überall unmittelbar zu den die postganglionären Fasern aussendenden Ganglienzellen ziehen, sondern daß sie zunächst an zwischengeschobenen Mutterzellen enden, die die Verbindung zu den zahlreicheren Ganglienzellen abgeben, so daß am Darm ein parasympathisches System aus 3 Neuronen besteht. Da die anatomische Ausschaltung dieses Ganglienapparates unmöglich ist, liegt seine Bedeutung noch im dunkeln.

Dagegen ist wiederholt der Versuch gemacht worden, die sympathischen Darmganglienzellen zu entfernen. Nach der sehr schwierigen und unsicheren Operation der Entfernung der sympathischen Bauchplexus, bei der übrigens auch ein Ast des Vagus geopfert werden muß, hat man meistens[5]) in den ersten Tagen nach der Operation stark verflüssigte und oft blutige Entleerungen beobachtet. Im Röntgenbild erwies sich die Beförderung durch den Dünndarm als außerordentlich beschleunigt, während die Dickdarmförderungszeiten nur unbedeutend verändert waren. Bei der Sektion fand sich eine hochgradige Hyperämie des Darmes: der Plexus coeliacus enthält eben selbständig wirksame Vasomotorenzentren, deren Fortfall eine gewaltige Überfüllung der Darmgefäße bewirkt. Es scheint wahrscheinlich, daß die der Entfernung folgenden blutigen Durchfälle nur die sekundäre Folge dieser Störungen in der Blutversorgung des Darmes sind, zumal die Entleerungen längere Zeit nach der Operation wohl infolge Wiederherstellung des Vasomotorentonus wieder eine ganz normale Beschaffenheit annehmen können.

Die Kenntnisse über die *Lage der Zentren der autonomen Darmnerven* sind noch recht lückenhaft. Die Zentren sind in erster Linie im verlängerten Mark und Rückenmark zu suchen, denn KLEE[6]) fand bei Katzen, denen nach der von SHERRINGTON angegebenen Methode das Großhirn und das Mittelhirn ausgeschaltet worden war, den zentralen Tonus der Vagusnerven und der Splanchnicusnerven auf den Magen-Darm-Kanal erhalten. Zumindest an gewissen Abschnitten desselben war er nach jener Operation sogar erhöht. Die sympathischen Hemmungszentren des Rückenmarks scheinen bis unter die Ursprungsstelle der Splanchnici zu reichen. PAL[7]) gibt an, daß die elektrische Reizung des Rückenmarkes unterhalb des Splanchnicusursprunges auf den Darm hemmend

[1]) GRÜTZNER, P.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 71, S. 492. 1898.
[2]) ELLIOTT, T. R.: Journ. of physiol. Bd. 31, S. 157. 1904.
[3]) LYMAN, H.: Americ. journ. of physiol. Bd. 32, S. 61. 1913.
[4]) LANGLEY, J. N.: Journ. of physiol. Bd. 56, S. XXXIX. 1922; siehe auch K. DRESEL: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 37, S. 373. 1923.
[5]) POPIELSKI, L.: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1903, S. 338. — BUERGER, L. und J. W. CHURCHMAN: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 16, S. 507. 1906. — KOENNECKE, W.: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 28, S. 384. 1922.
[6]) KLEE, PH.: Arch. f. klin. Med. Bd. 133, S. 265. 1920.
[7]) PAL, J.: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 5, S. 303. 1899.

wirke. Beim Stich in den Boden des 4. Ventrikels, der bekanntlich die sympathische Innervation der Nebennieren und der Blutgefäße erregt, beobachteten Trendelenburg und Fleischhauer[1]) beim Kaninchen keine sympathicusartige Hemmung der Darmbewegungen, meist vielmehr eine Erregung, deren Natur aber unbekannt ist.

Ebenso sind wir über die *Beeinflußbarkeit der autonomen Darmzentren von den höheren Gehirnteilen* aus recht mangelhaft unterrichtet. Wenn von den bekannten Erfahrungen des täglichen Lebens über die Beziehungen psychischer Vorgänge zu den Darmbewegungen und von gelegentlichen experimentellen Beobachtungen über den Einfluß von Großhirnreizungen auf dieselben absehen, so bleiben nur wenige Tatsachen zu erwähnen. Bechterew und Mislawski[2]) fanden bei elektrischer Reizung der Sigmoidalwindung und ihrer Umgebung sowie gelegentlich bei Reizung der Hinterhauptsgegend Änderungen der Magen-Darm-Bewegungen, während die Reizung der übrigen Hirnrindenteile ohne Einfluß blieb. Bald traten Kontraktionen und Erschlaffungen des Dünndarmes auf, bald auch des Dickdarmes, nicht selten verhielten sich die beiden Darmabschnitte einander entgegengesetzt. Auch v. Pfungen[3]) konnte von den gleichen Hirnrindenstellen aus bei erwachsenen Hunden die Darmbewegungen beeinflussen: vorwiegend wurden sie angeregt, seltener gehemmt. Meist stieg gleichzeitig mit der Erregung der Dünn- und Dickdarmbewegungen auch der Tonus des Sphincter ileocoecalis. Nach Pal und Berggrün[4]) dürften dem Darm von den vor dem Thalamus gelegenen Hirnteilen Hemmungen zufließen. Denn nach einer Durchtrennung hinter dem Sehhügel erscheint der Darm wie von Hemmungen befreit. Vielleicht handelte es sich aber in diesen Versuchen um eine Reizung des in der Sehhügelgegend gelegenen Zentrums. v. Bechterew[5]) beobachtete häufig im Augenblick der Durchschneidung oder Zerstörung am hinteren Sehhügelabschnitt Kotabgang. Zusammen mit Mislawski fand er bei zahlreichen Reizversuchen an verschiedenen Teilen zentraler Hirnpartien nur die Reizungen am Sehhügel auf den Darm wirksam. Vom äußeren Sehhügelabschnitt aus wurden die Dünndarmbewegungen stark gehemmt, vom mittleren Abschnitt aus ließen sich dagegen gelegentlich Dünndarmerregungen auslösen, während gleichzeitig der Dickdarm auch bei eintretender Dünndarmhemmung erregt wurde. Nur selten wurde der Dickdarm gehemmt. Die Erregungen erreichten den Dünndarm hauptsächlich durch die Vagusnerven. Die Hemmungen blieben nach Vagusdurchtrennung meist bestehen, sie fehlten aber nach der Rückenmarkszerstörung. Die Dickdarmerregungen ließen sich durch Vagusdurchschneidung nicht aufheben, auch sie fehlten nach der Rückenmarkszerstörung.

Die aus Beobachtungen am gesunden und kranken Menschen schon lange bekannte *psychische Beeinflußbarkeit der Darmbewegungen* ist bisher experimentell nur wenig bearbeitet worden. Durch das eingeheilte Celluloidbauchfenster konnte Katsch[6]) sich davon überzeugen, daß Unlustgefühle, wie sie Anblasen mit Zigarrenrauch, laute Geräusche auslösen, bei Kaninchen zu einer kurzen Hemmung der Dünndarm- und Dickdarmbewegungen führen, während die mit dem Vorzeigen der Nahrung verknüpften Lustgefühle oft den zuvor trägen und ruhigen Darm zu lebhaftem Pendeln seiner Dünndarm- und Dickdarmmuskeln anregen.

[1]) Trendelenburg, P. und K. Fleischhauer: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 1, S. 369. 1913.

[2]) Bechterew, W. und N. Mislawski: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1889, Suppl. S. 234.

[3]) Pfungen, R. v.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 114, S. 386. 1906.

[4]) Pal und Berggrün: Wien. med. Jahrb. 1888, S. 435.

[5]) v. Bechterew: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 110, S. 102. 1887. — Bechterew, W. und N. Mislawski: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1889, Suppl. S. 243.

[6]) Katsch, G.: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 12, S. 290. 1913.

IV. Reflektorische Beeinflussung der Darmtätigkeit.

Auf Reizungen der *sensiblen Rumpfnerven* antwortet der Dünndarm außerordentlich leicht mit Hemmung seiner Bewegungen: die Pendelbewegungen hören auf, die peristaltischen Wellen werden unterdrückt, der Tonus sinkt ab. Dieser Reflex hat sein Zentrum im Kopfmark. Er fehlt nach der Durchtrennung im oberen Brustmark [v. Lehmann[1])]. Wie die faradische Reizung sensibler Rumpfnerven wirkt auch der Berührungsreiz am Rumpfe oder die chemische Reizung der Schleimhaut der Atmungswege mit einer Latenzzeit von wenigen Sekunden hemmend auf die Dünndarmbewegungen ein. Wirksam ist weiterhin die Reizung der *sensiblen Splanchnicusfasern:* schon ein leichter Berührungsreiz an der Darmserosa genügt, um den Darm vorübergehend still zu stellen. Das Zentrum dieses Reflexes liegt im Rückenmark; die Reizung des zentralen Stumpfes eines durchtrennten Splanchnicusastes oder des Hypogastricus hemmt den Dünndarm nicht mehr nach der Durchtrennung des Rückenmarkes in der Höhe des 1. Lendenwirbels, während die Durchschneidung in der Höhe des 3. Brustwirbels ohne Einfluß ist (v. Lehmann). Die zentrifugale Bahn des Reflexbogens verläuft durch die Splanchnicusnerven [Bayliss und Starling, v. Lehmann, Hotz[2])]; der seiner sympathischen Innervation beraubte Darm wird durch die genannten Reize nicht mehr gehemmt, während die Vagotomie den Reflex nicht beeinflußt.

Der *Dickdarm* verhält sich bei sensiblen Reizen insofern anders wie der Dünndarm, als er sich 4—20 Sekunden nach der faradischen Reizung sensibler Rumpfnerven zur Defäkationsstellung zu kontrahieren pflegt. Dagegen führt die Erregung sensibler Bauchsympathicusfasern nur selten zur Erregung, meist zur Hemmung des Dickdarmes. Das Zentrum dieses Hemmungsreflexes liegt im Lendenmark (v. Lehmann).

Schließlich läßt sich auch durch eine Reizung der zentripetal leitenden *parasympathischen Fasern* die Darmbewegung beeinflussen. Die elektrische Reizung des zentralen Vagusendes hemmt den Dünndarm über die Splanchnicusnerven. Am Dickdarm wird durch den gleichen Reiz eine durch die Nervi erigentes fließende Erregung ausgelöst. Die Reizung der sensiblen Erigensfasern bewirkt schließlich am Dünndarm meistens eine schwache Hemmung, ausnahmsweise eine leichte Erregung, während zum Dickdarm durch die Erigentes rückläufig Erregungen - seltener auch Hemmungen — geleitet werden (v. Lehmann).

Die starke reflektorische Beeinflußbarkeit der Darmbewegungen macht sich im Tierversuch oft dadurch störend bemerkbar, daß der Ablauf der Darmbewegungen durch die für die Beobachtung notwendigen Eingriffe, z. B. durch die Fesselung vor der Röntgendurchleuchtung, durch den Schmerzreiz bei der Baucheröffnung, verändert wird. So verhält sich häufig bei der Röntgenbeobachtung der Magen und Dünndarm der Katzen abnorm ruhig. Von vielen Untersuchern wird angegeben, daß die Magen-Darm-Bewegungen der Tiere viel gleichmäßiger ablaufen, wenn das Zentralnervensystem ausgeschaltet wurde.

Während der Entleerung der Harnblase, bei der Dehnung der Harnröhre und des Mastdarmes sowie bei der Defäkation sind die Dünndarmbewegungen gehemmt[3]).

In älteren Darstellungen der Darmphysiologie wird gelegentlich die Ansicht geäußert, daß *an der Darmschleimhaut ausgelöste Reflexe* für die Darmbewegungen von großer Bedeutung seien. Auch klinische Beobachtungen scheinen diese An-

---

[1]) Lehmann, A. v.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 149, S. 413. 1913.
[2]) Hotz, G.: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 20. 1909.
[3]) King, C. E.: Americ. journ. of physiol. Bd. 70, S. 183. 1924.

sicht zu stützen. Aber während an den motorischen Funktionen des Magens derartige Reflexe tatsächlich wichtigen Anteil haben, konnten auffallenderweise für die Abhängigkeit der Darmtätigkeit von Schleimhautreflexen bisher nur wenige Belege beigebracht werden. Daß die niederen Formen der Darmbewegungen, die Pendelbewegungen, auch nach der Entfernung der Schleimhaut und der mit ihm verbundenen Meißnerschen Plexus ungestört weitergehen, wurde von Magnus u. a. nachgewiesen. Weiter unten wird gezeigt werden, daß auch die peristaltische Welle nicht in sensiblen Elementen der Darmschleimhaut ausgelöst wird. Der Einfluß der in der Darmschleimhaut nachgewiesenen sensiblen Splanchnicusfasern auf die Darmbewegungen scheint von recht untergeordneter Bedeutung zu sein. Doch sind weitere Versuche zu dieser Frage erwünscht. Die meisten Untersucher[1]) fanden mechanische, thermische und chemische Reize, die auf die Darmschleimhaut einwirkten, unwirksam.

Der einwandfreie Nachweis der reflektorischen Beeinflußbarkeit der Darmbewegungen von der Schleimhaut aus gelang zuerst Best und Cohnheim[2]). Sie beobachteten, daß der Dünndarm des Hundes ruhig gestellt wurde, sobald in eine abwärts liegende Schlinge stark verdünnte Salzsäure oder Öl eingeführt wurde; diese Hemmung unterblieb, wenn die Darmschleimhaut zuvor mit Novocain anästhesiert worden war. Roith[3]) sah weiter an einem aus dem Zusammenhang ausgeschalteten Dickdarmstück nach dem Einfüllen eines reizenden Klysmas in den Mastdarm peristaltische und antiperistaltische Bewegungen, die zweifellos reflektorisch ausgelöst wurden. Neuerdings deckte Plant[4]) den einzigen bisher bekanntgewordenen Fall einer reflektorisch von der Schleimhaut aus in Gang gesetzten Dünndarmerregung auf. Ätherische Öle, die in eine Schlinge gegeben wurden, erregten den Dünndarm der Versuchstiere nicht mehr, wenn die Schleimhaut vorher mit Cocain behandelt worden war.

Daß die *Muskeln der Darmschleimhaut* selbst sehr leicht durch Berührung der Schleimhaut mit spitzen Gegenständen zur Kontraktion gebracht werden, wiesen Brücke und Exner nach; mit einer Latenzzeit von 10—15 Sekunden zieht sich am Orte der Berührung die Schleimhautmuskulatur zusammen, die Darmzotten verkürzen sich hierbei. Die Zweckmäßigkeit dieses Vorganges für die Vermeidung von Verletzungen der Schleimhaut durch spitze Gegenstände, die sich im Darminhalt befinden, liegt auf der Hand. Diese Reaktion dürfte mit dafür verantwortlich sein, daß in den Darm gebrachte Nadeln nach einiger Zeit zum größten Teil mit der Spitze magenwärts gerichtet im Darmrohr liegen (Exner). Unbekannt ist, ob hierbei ein Reflex im Spiele ist.

V. Bewegungen an dem vom Zentralnervensystem abgetrennten Darm.

1. Pendelbewegungen.

Nach der Ausschaltung der durch die Splanchnicusnerven zugeleiteten Hemmungen sind am lebenden Tiere und unter geeigneten Versuchsbedingungen auch am ausgeschnittenen Organ dauernde rhythmische Zusammenziehungen und Wiederausdehnungen der Ring- und Längsmuskeln des gesamten Darmrohres

[1]) So J. Pohl: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 34, S. 87. 1894. — Hotz, G.: a. a. O. — Siehe dagegen auch J. Marimon: Dissert. Berlin 1907.

[2]) Best, Fr. und O. Cohnheim: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 69, S. 113. 1910.

[3]) Roith, O.: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 25, S. 203. 1913.

[4]) Plant, O. H.: Journ. of pharmacol. a. exp. therap. Bd. 16, S. 311. 1920.

zu sehen. Die Frequenz dieser *Pendelbewegungen*[1]) hängt ab von der Tierart, dem Abschnitt des Darmrohres und von der Temperatur. Beim Kaninchen, dessen Dünndarmpendeln besonders lebhaft ist, pendelt der dicht hinter dem Pylorus gelegene Abschnitt mit der Frequenz von etwa 21 Wellen in der Minute. Bei der Katze sind die Pendelbewegungen des Dünndarmes weniger lebhaft, und sie wiederholen sich nur 10—12 mal in der Minute, während bei den kleinen Nagern die nicht sehr ausgiebigen rhythmischen Bewegungen innerhalb je $1-1^1/_2$ Sekunden ablaufen. Die Frequenz der Dünndarmpendelbewegungen sinkt vom Pylorus bis zum Sphincter ileocoecalis ab, ebenso sind am Rectumende des Dickdarmes die Bewegungen träger als am proximalen Abschnitt. Diese Frequenzunterschiede bleiben bei der Herausnahme aus dem Körper erhalten [Alvarez[2])]. Durch mechanische Reize werden die Pendelbewegungen unter Abfallen des Tonus für kurze Zeit gehemmt[3]).

Die untere Temperaturgrenze, bei der die Pendelbewegungen noch vorhanden sind, liegt bei etwa 15°, sie erlöschen oberhalb 47—49°. Kälte vermindert, Wärme vermehrt die Frequenz [Laqueur[4])]. Dagegen ist der Rhythmus der Pendelbewegungen von dem Innendruck des Darmes ebenso unabhängig wie vom Erregungszustand des autonomen Nervensystems, während die Stärke der Ringmuskelpendelbewegungen mit der Erhöhung des Innendruckes zunimmt (Inoue u. a.). Die autonomen Nerven fördern oder hemmen die Vollkommenheit der rhythmischen Kontraktionen, nicht aber deren Frequenz.

Nach den genauen Feststellungen von Bayliss und Starling ist die mehrfach aufgestellte Behauptung, daß die Ring- und Längsmuskeln eines Darmstückes alternierend pendelten, unrichtig. Beide Muskellagen machen ihre Bewegungen fast synchron und gleichsinnig. Doch ist die Kuppelung der beiden Muskellagen keine völlig starre[5]). Magnus sah bei der Erstickung am Ringmuskel eine Zusammenziehung bei gleichzeitiger Erschlaffung des Längsmuskels. Und daß beim Ablauf der peristaltischen Welle die Bewegungen der Ring- und der Längsmuskeln dissoziieren können, wird weiter unten zu zeigen sein.

Die automatischen Pendelbewegungen werden nicht reflektorisch von der Schleimhaut aus unterhalten. Magnus entfernte am ausgeschnittenen Darmstück die Schleimhaut samt dem Meißnerschen Plexus, die Pendelbewegungen blieben hiernach erhalten.

Ob die Pendelbewegungen myogener oder neurogener Natur sind, läßt sich zur Zeit noch nicht sicher entscheiden. Magnus hat sich entschieden für einen neurogenen Ursprung ausgesprochen. Es gelang ihm, ganglienzellenfreie Ringmuskelstreifen dadurch herzustellen, daß er den Längsmuskel samt dem daran hängenden Auerbachschen Plexus mit einer Nadel abpräparierte. Diese nervenzellenfreien Längsmuskelstreifen zeigten nun in seinen Versuchen niemals automatische Pendelbewegungen, während der mit dem Auerbachschen Plexus in Verbindung bleibende Längsmuskelstreifen weiter rhythmisch tätig blieb. Hieraus wurde geschlossen, daß der Auerbachsche Plexus die rhythmischen Erregungen entsendet. Aber Magnus konnte in einer späteren Arbeit zeigen, daß auch der

[1]) Siehe besonders B. M. Bayliss und E. H. Starling: Journ. of physiol. Bd. 24, S. 99. 1899. — Magnus, R.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 102, S. 123. 349. 1904; Bd. 103, S. 515. 1904; Bd. 108, S. 1. 1905. — Inoue, H.: Act. schol. med. univ. Kioto Bd. 5, S. 175, 339. 1922. — Schneller, F.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 209, S. 177. 1925.

[2]) Alvarez, W. C.: Americ. journ. of physiol. Bd. 35, S. 177. 1914; Bd. 37, S. 267. 1915; Bd. 46, S. 186. 1918.

[3]) Hoskins, R. G. und E. S. Hunter: Americ. journ. of physiol. Bd. 69, S. 265. 1924.

[4]) Laqueur, E.: Zeitschr. f. biol. Techn. u. Method. Bd. 3, S. 283. 1914.

[5]) Siehe hierzu H. Inoue: a. a. O.

plexusfreie Ringmuskelstreifen unter dem erregenden Einfluß von Physostigmin zu rhythmischer Tätigkeit gebracht werden kann, und nach neueren Untersuchungen englischer und amerikanischer Autoren[1]) können auch ohne chemische Reizmittel an plexusfreien Ringmuskelstreifen rhythmische Pendelbewegungen einsetzen.

Für einen myogenen Ursprung der Pendelbewegungen spricht weiter die Tatsache, daß die Pendelbewegungen durch nervenlähmende Gifte verhältnismäßig wenig beeinflußt werden. So fand z. B. Hammelt[2]), daß Cocain in der Konzentration 1 : 4000 die Pendelbewegungen nicht aufhob, und Kuntz und Thomas[3]) stellten fest, daß hohe Nicotinkonzentrationen den Dünndarm zwar gegen verschiedene Gifte und gegen die Reizung der postganglionären sympathischen Fasern unempfindlich machten, die Pendelbewegungen aber nicht unterdrückten. Andererseits lassen sich Beobachtungen von Yanase[4]) am embryonalen Darm zur Stütze der Theorie einer neurogenen Entstehung heranziehen. Denn beim Embryo sind die ersten Darmbewegungen nicht gleichzeitig mit der Ausbildung der Ringmuskeln, sondern erst etwas später, wenn sich die Längsmuskeln und der Auerbachsche Plexus ausgebildet haben, zu sehen.

Daß die Erregungsleitung bei der Pendelbewegung rein muskulär erfolgt und vom Auerbachschen Plexus unabhängig ist, konnte Magnus durch sinnreiche Versuche am ausgeschnittenen Darm sicherstellen. Bei teilweiser Fortnahme der einzelnen Gewebsschichten erlosch die Fortleitung nicht, wenn der Auerbachsche Plexus vom Ringmuskel abgetrennt wurde.

2. Verhalten der Darmmuskeln bei elektrischen und chemischen Reizen.

Die Art der Reaktion des Dünndarmmuskels bei einer elektrischen Reizung ist nach Magnus[5]) abhängig von der Anwesenheit des Auerbachschen Plexus. Während nämlich zentrenfreie Ringmuskelstreifen im Verlauf der Zusammenziehung und Wiederausdehnung keine refraktäre Phase zeigen und durch frequente Einzelreize zu tetanischer Kontraktion erregt werden, bewirken die gleichen Reize am zentrenhaltigen Präparat, auch wenn sie dauernd einwirken, stets nur rhythmische Kontraktionen; dabei findet sich eine lang anhaltende refraktäre Phase, so daß das Präparat während der Kontraktion und im Beginn der Erschlaffung unerregbar ist. Sonach beruht das Phänomen der refraktären Phase auf der Anwesenheit des Auerbachschen Plexus.

Die wichtigsten Bewegungserscheinungen, die auftreten, wenn man durch zwei auf die Serosa des Darmes gelegte Elektroden elektrische Ströme sendet, sind folgende[6]). Der faradische Strom bewirkt nach einigen Sekunden am Dünndarm eine örtliche Zusammenziehung meist zunächst der Längsmuskeln, so daß das Darmstück sich verkürzt. Bald danach folgt eine starke Zusammenziehung

[1]) Gunn, J. A. und S. W. F. Underhill: Quart. journ. of exp. Physiol. Bd. 8, S. 275. 1914. — Alvarez, W. C. und L. J. Mahoney: Americ. journ. of physiol. Bd. 59, S. 421. 1922. — Gasser, H. S.: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 27, S. 295. 1926.

[2]) Hammelt: Americ. journ. of physiol. Bd. 55, S. 414. 1921.

[3]) Kuntz, A. und J. Earl Thomas: Americ. journ. of physiol. Bd. 63, S. 399. 1923.

[4]) Yanase, J.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 117, S. 345. 1907.

[5]) Magnus, R.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 103, S. 525. 1904; Bd. 111, S. 152. 1906. — Siehe dagegen P. Schultz: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1905, Suppl. S. 23; und J. Marimon: Dissert. Berlin 1907.

[6]) Siehe Lüderitz, C.: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 119, S. 168. 1890; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 48, S. 1. 1891. — Schillbach, E.: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 109, S. 278. 1891. — Raiser, Th.: Dissert. Gießen 1895. — Kinoshita, T.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 143, S. 128. 1911. Buchbinder, H.: Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 55, S. 458. 1900. Katsch, G. und E. Borchers: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 12, S. 237. 1913.

der Ringmuskeln. Dieser Kontraktionsring dehnt sich einige Zentimeter weit nach beiden Richtungen aus, nach oben weiter als nach unten. Der Dickdarm erweist sich als schwerer erregbar. Auch der konstante Strom erzeugt sowohl bei der Schließung wie bei der Öffnung Erregungserscheinungen; das Pflügersche Zuckungsgesetz ist nicht gültig. Der elektrische Strom löst nie eine echte peristaltische Welle aus.

Bei geschlossener Bauchhöhle hat das Durchleiten von elektrischen Strömen durch den Körper keine sichere Wirkung auf den Darm (Beobachtungen am Bauchfenster von Katsch und Borchers).

Durch mechanische Reize, wie Kneifen, wird die Muskulatur beider Darmmuskelschichten erregt. Die Kontraktion wandert ein Stück weit aufwärts, gleichzeitig wird die unterhalb der gereizten Stelle liegende Muskulatur gehemmt (Bayliss und Starling).

3. Die peristaltische Welle und der Muskeltonus.

Wie die Pendelbewegungen, so ist auch die peristaltische Tätigkeit des Darmes noch nach der Herausnahme aus dem Körper, also nach der Abtrennung vom Zentralnervensystem, erhalten. Will man die Gesetze, die die peristaltische Welle beherrschen, an dem im Tiere liegenden Darme untersuchen, so empfiehlt es sich, durch Vagotomie und Rückenmarkszerstörung störende zentrale Einflüsse auszuschalten.

Der leere Darm zeigt nie echte peristaltische Tätigkeit. Sie wird erst durch die Füllung ausgelöst, sei es, daß man in das Darmrohr feste Gegenstände einführt, sei es, daß man ihn durch Zufuhr von Flüssigkeit füllt. Besonders klar treten die das Zustandekommen der peristaltischen Tätigkeit beherrschenden Gesetzmäßigkeiten hervor, wenn man die Füllung des Darmrohres am ausgeschnittenen Meerschweinchendünndarm vornimmt [Trendelenburg[1])]. Ein am oberen, d. h. magenwärts gelegenen Ende blind geschlossenes Dünndarmstück wird durch Einfließenlassen von körperwarmer isotonischer Salzlösung unter linear ansteigendem Druck mit wechselnder Geschwindigkeit gedehnt. Wegen der leichten Dehnbarkeit seiner Wandung eignet sich der Dünndarm des Meerschweinchens für derartige Versuche besonders gut.

Als erste Reaktion auf die beginnende Füllung (s. Abb. im Kap. „Pharmakologie der Darmbewegungen") beobachtet man eine allmählich zunehmende Verkürzung der Längsmuskeln, während die Pendelbewegungen der Ringmuskeln unverändert weitergehen oder etwas stärker werden. Dieses Kürzerwerden des Darmrohres ist nicht die passive Folge der Weitung des Lumens. Durch bestimmte Gifte wird z. B. die Dehnbarkeit vermehrt, dabei aber die Längsmuskelreaktion vollkommen aufgehoben. Die physiologische Bedeutung dieser einleitenden Längsmuskelreaktion dürfte wohl darin zu suchen sein, daß durch sie über die dehnende Masse (falls sie lokal begrenzt ist) mehr Ringmuskeleinheiten, also mehr Kraft, zusammengezogen wird.

In dieser die Peristaltik vorbereitenden Phase beobachtet man weiter, daß das Darmrohr bei der Füllung nicht eine rein zylindrische, sondern leicht konische Gestalt annimmt. An dem ursprünglich magenwärts gerichteten Ende ist der Durchmesser erheblich kleiner als an dem afterwärts gerichteten Ende. Hierfür sind nicht anatomische Unterschiede in der Ringmuskellänge maßgebend, sondern es handelt sich um einen physiologischen Vorgang. Durch die Dehnung wird die oberhalb der gedehnten Stelle liegende Ringmuskelpartie tonisch erregt, der

[1]) Trendelenburg, P.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 81, S. 55. 1917. — Schneller, E.: Pflügers Arch. f. d. gse. Physiol. Bd. 209, S. 177. 1925.

Tonus fließt an das obere Ende eines gedehnten Darmstückes, dort die Dehnbarkeit vermindernd. Dieser Reflex wurde zuerst von Lüderitz[1]) beobachtet: oberhalb der Dünndarmstelle, die durch einen Ballon oder chemisch gereizt wurde, ziehen sich die Ringmuskeln zusammen. Neben dem „Zustand von Erregung und vermehrter Kontraktion" oberhalb einer gedehnten Stelle fanden weiterhin Bayliss und Starling unterhalb derselben „Hemmung und Erschlaffung".

Dieser Dehnungsreflex von Bayliss und Starling, der für den Kaninchendünndarm wie das Katzenkolon gültig ist, der aber nur unsicher auszulösen ist[2]), hat seinen Bogen innerhalb der Darmwandung, er bleibt nach der Herausnahme aus dem Körper erhalten. Er erklärt das Wandern einer lokal begrenzt dehnenden Masse, etwa eines Kotballens in die abwärts gelegenen Darmabschnitte. Dagegen ist er nicht imstande, die ein Darmstück gleichmäßig dehnende Masse, etwa ein zunehmendes Exsudat, fortzutreiben: hierzu bedarf es des Einsetzens einer echten peristaltischen Welle.

Bei der allmählich zunehmenden Füllung eines ausgeschnittenen Dünndarmstückes vom Meerschweinchen setzt die peristaltische Tätigkeit nach den beschriebenen Tonusänderungen mit einem Schlage ein. Es treten lebhafte, zwangsläufig geordnete Bewegungen sowohl der Ringmuskeln wie der Längsmuskeln auf, durch deren rhythmisch wiederkehrendes Spiel der Inhalt vom oberen Darmende zum unteren Ende getrieben wird. Diese Wellen laufen viel langsamer als die Pendelbewegungen ab. Die Frequenz hängt von der Länge des Darmstückes ab, denn erst nach völligem Ablaufen der Welle über das Darmstück löst sich am oberen Ende eine neue Welle los. Die Höhe des Innendruckes ist hingegen von geringem Einfluß auf die Frequenz[3]).

Die den peristaltischen Reflex auslösende Ursache ist nicht die absolute Höhe des Innendruckes, wie es bei anderen Hohlorganen zum Teil behauptet wurde. Vielmehr hängt das Einsetzen der ersten Welle bei zunehmender Füllung mit der dadurch bewirkten Dehnung der Ringmuskeln zusammen. Die gesetzmäßigen Beziehungen zwischen Peristaltik und Ringmuskeldehnung ergeben sich bei einer näheren Analyse der Ringmuskeldehnbarkeit. Die Ringmuskeln zeigen einmal das Phänomen der Nachdehnung; wenn man den Anstieg des Füllungsdruckes (vor Auftreten der ersten peristaltischen Welle natürlich) unterbricht und den Füllungsdruck auf gleicher Höhe fortwirken läßt, so steigt das Füllungsvolumen des Darmes noch weiter an. Hieraus folgt, daß für die vom Darm aufgenommene Flüssigkeitsmenge die Geschwindigkeit, mit der der Druckanstieg erfolgt, bestimmend sein muß. Tatsächlich nimmt ein Darmstück bei raschem Anstieg auf einen bestimmten Füllungsdruck viel weniger Flüssigkeit auf als bei langsamem Anstieg auf den gleichen Druck. Beim Herabsetzen des Druckes, unter dem die Flüssigkeit im Darme steht, zeigt sich weiter das Phänomen der elastischen Unvollkommenheit: der Ringmuskel erreicht die der betreffenden Drucksenkung entsprechende neue, geringere Länge erst lange Zeit nach der Druckentlastung.

Wenn man nun bei der geschilderten Versuchsanordnung die Geschwindigkeit des Druckanstieges variiert, so erkennt man, daß die peristaltische Welle um so später, d. h. bei einem um so größeren Füllungsvolumen einsetzt, je langsamer der Druck erhöht wurde. Bei extrem langsam sich vollziehender

[1]) Lüderitz, C.: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 118, S. 19. 1889; Bd. 122, S. 1. 1890.

[2]) Alvarez, W. C.: Americ. journ. of physiol. Bd. 69, S. 229. 1924.

[3]) Trendelenburg: a. a. O. — Crane, J. W. und V. E. Henderson: Americ. journ. of physiol. Bd. 70, S. 22. 1924.

Druckerhöhung kann das Dünndarmstück prall gefüllt werden, ohne daß eine Peristaltik einsetzt, während bei raschem Druckanstieg die erste Welle schon bei geringer Füllung einsetzt.

Es löst also nicht das Überschreiten einer bestimmten Länge des Ringmuskels die Peristaltik aus, sondern diese erscheint um so früher, je unvollkommener der Widerstand, den der Ringmuskel einem Dehnungszuwachs entgegensetzt, überwunden wird. Die Stärke dieses Widerstandes stellt keine Konstante dar. Da die Elastizität des Darmes, wie oben erwähnt, eine unvollkommene ist, ist der Widerstand, den der Muskel einer Dehnung entgegensetzt, eine Zeitlang vermindert, wenn kurz zuvor eine Dehnung schon ausgeführt worden war. In diesem Zustand füllt sich der Darm bei erneuter Füllung abnorm leicht, und dadurch wird die Peristaltik erst bei einer abnorm hohen Darmfüllung ausgelöst. Nach längerer Zeit der Ruhe gewinnt aber der Ringmuskel seine ursprüngliche Dehnbarkeit wieder, und nun sieht man auch die erste peristaltische Welle bei dem alten Füllungszustand einsetzen.

Weiterhin steht der Widerstand, den der Ringmuskel seiner Ausdehnung entgegensetzt, unter dem Einfluß des Nervensystems. Bei einer Erhöhung des Muskeltonus durch Reizung der parasympathischen Fasern wird der Widerstand gewaltig erhöht, nun beginnt das peristaltische Spiel schon bei sehr geringer Füllung. Umgekehrt ist das Verhalten nach der Ausschaltung der parasympathischen Innervation durch Atropin oder bei einer Reizung der tonuslösenden sympathischen Fasern, die im Extrem dazu führt, daß der Darm sehr leicht dehnbar ist, aber nicht mehr zu einer peristaltischen Tätigkeit gebracht werden kann.

Diese Beziehungen zwischen dem Darmmuskeltonus und der Auslösung der peristaltischen Tätigkeit sind für das Verständnis einiger Erscheinungen von Bedeutung. Sie erklären nämlich einmal die Tatsache, daß bei gleichmäßiger Füllung eines ausgeschnittenen Dünndarmstückes die peristaltische Welle am magenwärts gelegenen Ende des Stückes zu beginnen pflegt und afterwärts weiterläuft. Es wurde oben erwähnt, daß an einem gedehnten Dünndarmstück eine Vermehrung des Ringmuskeltonus am oberen Ende zu sehen ist. Dieses Ende wird also empfindlicher für das Auftreten der peristaltischen Welle werden, so daß hier zuerst die peristaltische Bewegung einsetzt. Durch die oben einsetzende Ringmuskelkontraktion wird der abwärts benachbarte Darmabschnitt vermehrt gedehnt, so daß nun auch hier der peristaltische Schwellenwert überschritten wird. Die Welle wird afterwärts fortschreiten.

Ein weiterer Umstand begünstigt den Beginn einer peristaltischen Welle am duodenalen Ende des Dünndarmes. Die obersten Dünndarmabschnitte besitzen nämlich einen höheren endogenen Tonus als die untersten.[1])

Der durch geeigneten Überdruck zur peristaltischen Tätigkeit gebrachte Dünndarm verharrt nicht dauernd in dieser Tätigkeit, sondern nach kürzerer oder längerer Zeit werden die Wellen schwächer und hören dann ganz auf, da der dauernde Überdruck den Tonus fortgedehnt hat (Abb. 112). Wie aber Baur[2]) nachwies, kehrt trotz fortbestehendem Überdruck nach einiger Zeit die Peristaltik wieder, und der Darm zeigt viele Stunden hindurch Perioden von peristaltischer Arbeit, unterbrochen durch Ruhepausen, deren Länge mit der Höhe des Überdruckes zunimmt. Diese Periodizität der Tätigkeit beruht in periodisch wiederkehrenden Steigerungen des Ringmuskeltonus. Derartige Tonusschwankungen beobachtet man auch am ausgeschnittenen Kaninchendünndarm: dabei ist die Änderung

[1]) Siehe auch Crane und Henderson: a. a. O.

[2]) Baur, M.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 100, S. 95. 1923. — Henderson, V. E.: Americ. journ. of physiol. Bd. 60, S. 380. 1923.

des Tonus an den Längsmuskeln der Änderung, die der Ringmuskeltonus zeigt, entgegengesetzt (Inoue).

Die geschilderten Peristaltikgesetze sind in dieser reinen Form nur am Meerschweinchendünndarm zu beobachten. Die Beobachtung am ausgeschnittenen Dünndarm anderer Tierarten gibt weniger leicht zu deutende Bilder, hauptsächlich wohl, weil z. B. bei Fleischfressern die spontanen Tonusschwankungen viel stärker ausgeprägt sind. Ganter[1]) fand bei der Untersuchung der Peristaltik des menschlichen Dünndarmes mit der oben kurz erwähnten Methode, daß auch hier die peristaltischen Wellen bei der Überschreitung einer gewissen Dehnung der Ringmuskeln einsetzt. Da die Geschwindigkeit des Druckanstieges hierbei ohne Einfluß ist, scheint der Tonus des menschlichen Dünndarmes weniger leicht fortdehnbar zu sein wie der mancher Tierdünndarmmuskeln. Die Frequenz der peristaltischen Wellen betrug 10—12 in der Minute.

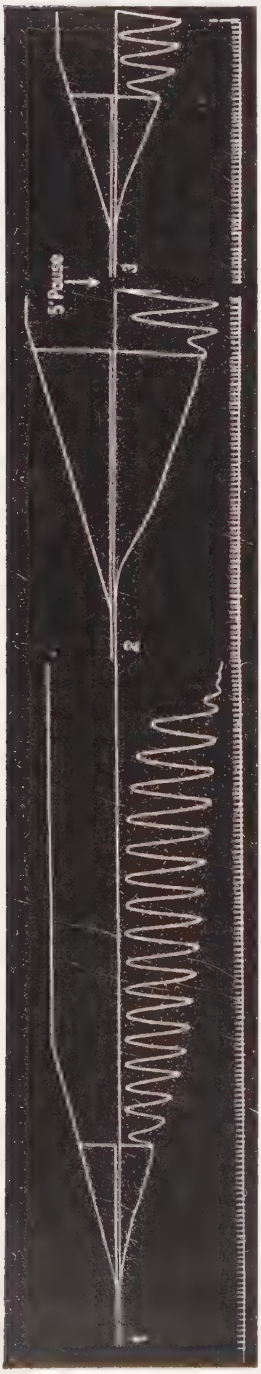


Abb. 112. Ermüdung der Peristaltik des ausgeschnittenen Meerschweinchendünndarmes bei wiederholter Dehnung. *1* Im Beginn des Versuches. Die erste peristaltische Welle tritt beim Überdruck (obere Kurve) von 14 mm auf. *2* 45 Sekunden nach der ersten Füllung tritt bei erneuter Dehnung die erste Welle erst bei einem Überdruck von 27 mm auf. Die Dehnbarkeit des Darmes ist viel größer als bei *1*. *3* Nach einer Pause von 5 Minuten ist die Dehnbarkeit des Darmes und seine Erregbarkeit zu peristaltischer Tätigkeit wieder die ursprüngliche.

Endogene Tonusschwankungen sind sicher für die peristaltische Tätigkeit des Dickdarmes von ausschlaggebender Bedeutung. Daß am Katzendickdarm die Antiperistaltik gewöhnlich von dem zwischen dem proximalen und dem distalen Abschnitt gelegenen Abschnürungsringe ausgeht, gab Jacobj[2]) an; Cannon[3]) zeigte weiter, daß derartige antiperistaltische Wellen am Dickdarm willkürlich ausgelöst werden können dadurch, daß an einer Stelle durch einen chemischen Reiz (Bariumsalz) ein tonischer Ring erzeugt wird. Von diesem Ring aus nehmen die Wellen ihren Ursprung. Doch ist noch unbekannt, welcher Mechanismus die Dickdarmwellen das eine Mal rückläufig, das andere Mal rechtläufig laufen läßt. Man wird mit der Annahme kaum fehlgehen, daß auch hierbei Tonusschwankungen der Ringmuskulatur bestimmend sind.

Mehrere Arbeiten suchten die Frage zu entscheiden, ob die peristaltischen Wellen des Dünndarmes ausnahmslos vom Magen

[1]) Ganter, G.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 201, S. 101. 1923.

[2]) Jacobj, C.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 27, S. 119. 1890.

[3]) Cannon, W. B.: Americ. journ. of physiol. Bd. 29, S. 238. 1911/12.

zum After gerichtet verlaufen, oder ob antiperistaltische Wellen vorkommen. Die Frage ist dahin entschieden, daß auch am ausgeschnittenen Dünndarm nach längerer Tätigkeit Gruppen von antiperistaltischen Wellen vorkommen können (Baur), daß aber am frischen Präparat die Richtung stets von oben nach unten geht (Trendelenburg). Im Körper dürfte der oberste Abschnitt des Dünndarmes ebenfalls unter bestimmten Bedingungen antiperistaltische Bewegungen ausführen können, ohne diese ist der Rücktritt von Duodenalinhalt mit Galle und Pankreassaft in den Magen hinein kaum zu erklären. Nicht ganz eindeutig sind die Versuche ausgefallen, in denen man längere Stücke aus dem Darm ablöste und nach einer Drehung um 180° wieder zur Einheilung brachte. Während ein Teil der Untersucher schloß, daß das umgedrehte Stück nach einiger Zeit den Inhalt in der Richtung der Bewegungen des übrigen Darmes fortbefördere, sprachen die Ergebnisse anderer eindeutig dafür, daß eine Umkehr der peristaltischen Richtung am gedrehten Darmstück nicht vorkommt. Aber zu Störungen der Inhaltsfortbeförderung scheint es auch nach der Umdrehung langer Dünn- und Dickdarmabschnitte nur dann zu kommen, wenn der Inhalt relativ konsistent ist, während dünner Inhalt das gedrehte Stück glatt durchläuft[1]).

[1]) Siehe Enderlen und Hess: Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 59, S. 240. 1901. — Sabbatani, L. und G. Fasola: Arch. ital. de biol. Bd. 34, S. 186. 1900. — Prutz, W. und A. Ellinger: Arch. f. klin. Chir. Bd. 67, H. 4. 1902; Bd. 72, S. 415. 1904. — Grützner, P.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 71, S. 492. 1898. — Stierlin, E.: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 10, S. 407. 1913.

Die Defäkation.

Von

Karl Westphal

Frankfurt a. M.

Mit 3 Abbildungen.

Zusammenfassende Darstellungen.

Cohnheim, O.: Die Kotentleerung. In Physiologie der Verdauung. In Nagels Handb. d. Physiol. d. Menschen Bd. II, 2. 1907. — Mayer, S.: Defäkation, im Handb. d. Physiol. von Hermann Bd. V. Leipzig 1883.

Die Kotentleerung ist gebunden an ein kompliziertes Zusammenspiel von glatter Muskulatur des gesamten Kolon und des Rectums, der beiden Sphincteren und der quergestreiften Muskulatur des Beckenbodens und der Bauchpresse. Eine genaue Bewertung der einzelnen Bewegungsvorgänge erscheint dabei nicht immer gut möglich. Ihre Bedeutung ist dabei von Tier zu Tier auch wechselnd, je nach der Art der Funktion des Dickdarms und der so entstandenen Form des Kotes.

I. Die Beteiligung des Darmes an den Defäkationsvorgängen

konnte vor allem durch die Benutzung der Röntgenuntersuchung näher aufgeklärt werden, denn die einleitenden Bewegungen des Aktes spielen sich oft weit oben im Dickdarm ab. Weitgehende Verschiedenheiten sind bei den einzelnen Tierarten vorhanden. Beim Kaninchen transportiert das viel engere, anatomisch deutlich sich absetzende Colon distale, nachdem die Ingesta aus dem großen, weiten, von tiefen antiperistaltischen Wellen bewegten Coecum hinausgeschoben worden sind, durch eine plötzlich einsetzende, abwärts gerichtete Peristaltik, die nun deutlich abgesetzten, allmählich durch Wasserresorption etwas kleiner und härter werdenden Skybala nach den Beobachtungen von Langley und Magnus[1]) in gleichmäßiger Peristaltik abwärts. Zu einer starken Kotansammlung im Rectum scheint es dabei nicht zu kommen. Auch bei beschleunigter und verstärkter Defäkation (Psyche, Pilocarpin) setzt das Kanin im allgemeinen nur einzelne kugelförmige Skybala ab, deren Wassergehalt allerdings erhöht sein kann. Bei Fleischfressern ist dagegen die funktionelle Verschiedenheit der beiden Dickdarmabschnitte eine geringere wie beim Pflanzenfresser, und bei der Katze konnte daher Cannon[2]) mittels röntgenologischer Untersuchung nach Zufuhr wismuthaltiger Nahrung bei der Defäkation einen andersartigen, große Teile des Kolons erfassenden Bewegungsvorgang beobachten: im distalen

[1]) Magnus, R.: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 19, S. 317. 1905.
[2]) Cannon: Americ. journ. of physiol. Bd. 6, S. 251. 1902.

Teil des Kolons hatte sich eine Kotsäule angesammelt, plötzlich verschiebt sich das ganze bei den Fleischfressern bekanntlich mit einem langen Mesenterium ausgestattete Kolon distalwärts, dann tritt an einer Stelle eine kräftige Kontraktion der Ringmuskeln ein, wodurch die Kotsäule in zwei Teile zerlegt wird. Gleichzeitig verkürzt sich das distale Stück des Kolons von der Einschnürungsstelle ab bedeutend, so daß der darin befindliche Kot nach unten befördert und gleich entleert wird. Neuere Untersuchungen von Lenz[1]) mittels einer kombinierten Bauchfensterröntgenmethode sehen bei der Katze ebenfalls eine schubweise rasche Förderung des Dickdarminhalts durch die selten periodisch auftretende zylinderoide Peristaltik in Gestalt einer großen Kolonbewegung. Der ganze Vorgang zerfällt nach ihm in vier Phasen: eine fortschreitende, zylinderoide Hypertonie mit Ringmuskeltonussteigerung, die eigentliche zylinderoide Defäkationsperistaltik oft mit einer starken tonischen Längsmuskelkontraktion des Descendens verbunden, dann dem Einsetzen der Bauchpresse und einer postdefäkatorischen Hypertonie des unteren Dickdarms. Bei dem der Katze nach anatomischem Bau des Darmes und der Form der Faeces in seiner Dickdarmfunktion sehr nahestehenden Hunde konnten v. Frankl-Hochwart und Fröhlich[2]) feststellen, daß eine peristaltische Kontraktion des unteren Dickdarms meist eine Erschlaffung der Sphincteren hervorruft. Eine enge Verknüpfung der beiden Vorgänge ist demnach vorhanden.

An *Menschen* liegen röntgenologische Untersuchungen vor von Schwarz[3]), die im wesentlichen übereinstimmen mit ähnlichen, allerdings nicht ganz physiologischen, durch Bariumeinlauf des Dickdarms gewonnenen Beobachtungen von v. Bergmann und Lenz[4]). Schwarz regte bei seinen Beobachtungen 24 Stunden nach der Einnahme einer Kontrastmahlzeit und dann eingetretener Auffüllung des Colon ascendens und transversum mittels eines $^1/_2$ Liter großen Einlaufs den Defäkationsakt an. Er sah dann als erstes zunächst eine „Wiegebewegung", bei der unter Undeutlichwerden der haustralen Segmentation und der kleinen peristaltischen Bewegungen etwa in einer Ausdehnung von 10 cm eine Kontraktion im Colon transversum stattfand und eine Verschiebung des Inhaltes zum Colon descendens, nach einer Pause von etwa 6 Sekunden trat eine Umkehr des Transportes ein, wieder bis ins Colon transversum, zweimal kann sich dieses Spiel wiederholen, eine gründliche Durchmischung von Einlauf und Darminhalt findet so statt. An ihrem reinen Bariumeinlauf sahen v. Bergmann und Lenz auch zuerst ähnliche ausgedehnte Inhaltsverschiebungen mit ausgesprochenem retrograden Transport. Ob bei diesen Rückwärtsbewegungen wirklich eine echte Antiperistaltik eine Rolle spielt, lassen sie unentschieden. Sie können sich solche starken bis in das Colon ascendens stattfindenden retrograden Verschiebungen auch entstanden denken als passiven Vorgang durch Erschlaffung vorher stark kontrahierter Darmschlingen. Die Pausen zwischen den einzelnen Bewegungen sind bei ihren Beobachtungen größer, bis zu 1 Minute andauernd. Gleichzeitig mit dieser Wiegebewegung oder ihr direkt folgend tritt sehr oft ein Höhertreten des Colon transversum ein und ein Krümmungsausgleich einzelner Dickdarmabschnitte, Vorgänge, die von den Beobachtern auf eine Kontraktion der Längstänier zurückgeführt werden. Dann setzt der eigentliche Defäkationsakt ein; mittels einer intensiven, rasch abwärts wandernden Kontraktion der gesamten Ringmuskulatur, die meist im Colon transversum beginnend, das Darmlumen bis auf Bleistiftdicke verengt, wird der Darminhalt in

[1]) Lenz: Schweizer med. Wochenschr. Jahrg. 53, S. 887. 1923.
[2]) v. Frankl-Hochwart u. Fröhlich: Wien. klin. Rundsch. 1901, Nr. 41.
[3]) Schwarz: Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 1489, 1624, 2060.
[4]) v. Bergmann u. Lenz: Dtsch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 31, S. 1425.

den sich zuerst erweiternden distalen Darmteil hinabgetrieben. Allmählich greift die Kontraktion der Darmwand im Colon descendens und sigmoideum auf den Kotballen selbst über, formt ihn so zu einer länglichen, schmalen, schließlich fast nur fingerdicken Säule; während des jetzt intensiv werdenden Stuhldranggefühls läßt sich die Auffüllung der Ampullen und das Tiefertreten ampullärer Schattenmassen direkt beobachten. Hört die Wismutentleerung auf, ehe sie ganz vollständig war, so sieht man noch das eng kontrahierte Sigma unmittelbar neben dem erweiterten Anfangsteil des Rectum.

Die *großen* vor und während der Defäkation eintretenden *Dickdarmbewegungen* sind oft subjektiv als „Bauchgrimmen" wahrnehmbar, sie kommen auch außerhalb des Entleerungsaktes vor, allerdings selten, Holzknecht[1]) beobachtete als erster wenige Male eine solche gewaltige motorische Aktion des Dickdarms, wo plötzlich in halber Ausdehnung des Colon transversum die haustrale Segmentation verschwand und der gesamte Inhalt distalwärts rutschte. Zu der Frage, ob wirklich tonische Kontraktion größerer Dickdarmabschnitte oder schnell hinabeilende Ringkontraktion die Ursache der großen, beim Defäkationsakt eine wichtige Rolle spielenden Kolonbewegungen abgeben, liegen aus jüngster Zeit Untersuchungen von Lurje[2]) vor, die durchgeführt wurden an decerebrierten

Abb. 113. Bewegungsvorgänge im Transversum während der Defäkation. a Rasche Konstriktionswelle während der Defäkation. b Rückt langsam vor während der Defäkation. c Nach ausgiebiger wiederholter Defäkation. (Nach v. Blogmann und Lenz.)

und vagotomierten Katzen mittels direkter Beobachtung des eröffneten Abdomens im warmen Wasserbade. Er sah dort im distalen und vor allem auch im proximalen Teil des Dickdarms oft spontan tonische Kontraktionen auftreten in einer Länge von 0,5—6 cm und darüber, manchmal von solcher Intensität, daß der bis auf die Dicke einer Schnur kontrahierte Darm schneeweiß wurde durch Herauspressen des Blutes, sie dauerten bis zu 20 Minuten, selten länger.

Die größeren Bewegungen im distalen Kolon, besonders im Colon sigmoideum, treten *beim Menschen* anscheinend nur dann ein, wenn ein stärkerer Füllungszustand erreicht ist; daß sie nicht andauernd erfolgen, dafür spricht die klinische Beobachtung, daß auch nach völliger Zerstörung der Sphincteren keine dauernde, sondern eine schubweise Entleerung stattfindet. Der Kot sammelt sich unter normalen Verhältnissen im Colon sigmoideum und nicht in der Ampulle an. Am unteren Ende des Sigma scheinen stärker ausgebildete zirkuläre Fasern der Muscularis durch eine Art tonischer Dauerkontraktion ein weiteres Hinabgleiten zu verhindern. Tierexperimente über diesen sog. Sphincter ani tertius existieren nicht, und auch für den Menschen ist Budge[3]) z. B. nicht geneigt, seine verschlußerhaltende Kraft hoch zu werten, da nach Ansicht von Sappey,

[1]) Holzknecht: Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 42.
[2]) Lurje: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 208, S. 255. 1925.
[3]) Budge: Berlin. klin. Wochenschr. 1875, Nr. 27; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 6, S. 306. 1872.

Richet, Hyrtl, Henle, Laimer dieser Muskelwulst kein konstantes Vorkommnis bildet. Bei 200 Menschen findet Strauss[1]) nur in 10% größere Kotballen in der Ampulle, und diese 10% waren pathologische Fälle mit Obstipation. Beim Normalen pflegt der Aufenthalt der Fäkalmassen im Rectum nur ein kurzdauernder zu sein, da bei ihrem Eintreten in den Enddarmabschnitt reflektorisch Stuhlgang erzeugt wird. Gegen die mit dem Eintreten der Kotsäule oder von Darmgasen verbundenen Spannungsunterschiede in der Rectalwand besteht eine fein abgestufte Empfindung. Schon geringe Druckunterschiede werden im Enddarm wahrgenommen. Zimmermann[2]) konnte bei manometrischer Prüfung feststellen, daß schon bei einem Druck von 20 mm Hg jedesmal lebhafter Stuhldrang und starkes Druckgefühl sich einstellte. Druckdifferenzen von 2—3 mm Hg wurden deutlich wahrgenommen. Also nur die Druckdifferenz durch den Eintritt der Kotmassen in den Mastdarm erzeugt die Empfindung des Stuhldranges. Wird dieser nicht Folge geleistet, so kann das Gefühl desselben wieder für längere Zeit verschwinden, erst wenn nach einiger Zeit weitere Kotmassen in das Rectum übertreten, wird von neuem der Stuhldrang ausgelöst. Dieses normale Empfindungsvermögen des Rectums ist von ganz besonderer Bedeutung für eine geregelte Stuhlentleerung. Dauernde bewußte oder unbewußte Unterdrückung des von dort ausgelösten Stuhldranges kann zu schwerer sog. proktogener Obstipation führen. Ist die Sensibilität dieses Darmabschnittes völlig zerstört, z. B. bei Wirbelsäulenfrakturen, so kann es trotz erschlafften Sphincters zur schwersten Stuhlverhaltung kommen, da sich der Stuhl nur ganz gelegentlich einmal entleert, wenn das Rectum übervoll ist [Rost[3])].

II. Die Bedeutung der quergestreiften Muskulatur und der Sphincteren für die Defäkation.

Wie weit befördert die Tätigkeit der Bauchpresse den Defäkationsakt? Beim Kaninchen sehen wir in Rückenlage unter dem Katsch-Borcherschen Celluloidbauchfenster an Stelle der Bauchdeckenmuskulatur die Kotentleerung weiter vonstatten gehen in anscheinend normaler Weise, oft wird auch bei Versuchen am weit eröffneten Bauch das gleiche gesehen. Hier sorgt die regelmäßig ablaufende Peristaltik des unteren Dickdarms im wesentlichen für einen glatten Abtransport. Beim Fleischfresser und dem Menschen mit den großen Kolonbewegungen im Einleitungsstadium der Defäkation scheint zu deren Unterstützung und vielleicht auch zu ihrer erneuten reflektischen Auslösung durch stärkere Auffüllung der Ampulle der erhöhte intraabdominelle Druck durch Zwerchfellstillstand in tiefer Inspirationsstellung und durch die Kontraktion der Bauchdeckenmuskulatur im allgemeinen notwendig. Die weitere Ausstoßung der Faeces geht dann ganz ohne willkürliche Beeinflussung vor sich, die Afterschließer erschlaffen, und der in die Ampulle gedrängte Kot wird durch die peristaltische Kontraktion der Rectalmuskulatur oft wohl auch gleichzeitig des Sigma aus dem Körper entfernt, doch bleibt oft während der ganzen Entleerung zur schnelleren Erledigung des Aktes die Bauchpresse angespannt. Die Weichteile des Beckens werden bei starkem Pressen konisch abwärts gedrängt, wobei dann mitunter die durch gleichzeitig eintretende venöse Stauung blutreicher erscheinende Schleimhaut des Afters hervortritt.

Durch den *Levator ani* wird nun durch willkürliche Innervation der Weichteilboden des Beckens in die Höhe gehoben und so der After, zum Schluß der

[1]) Strauss: Therap. Monatsh. 1906, S. 373.
[2]) Zimmermann: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 20, H. 3.
[3]) Rost: Pathologische Physiologie des Chirurgen, S. 236. Leipzig 1921.

Defäkation emporgleitend, über die heraustretende Kotsäule hinaufgestreift. Diese Tätigkeit des Levator ani bedeutet zugleich eine Sicherung gegen eine zu starke Ausweitung der Weichteile am Beckenboden, besonders der Fascia pelvis. Daneben findet BUDGE[1]), daß die direkte Reizung des Musculus levator ani einen durch das Rectum fließenden Wasserstrahl unterbricht. Er schreibt ihm daher, ähnlich wie TREITZ[2]), auf Grund anatomischer Betrachtungen auch eine den Mastdarm konstrigierende Wirkung zu. In gleicher Weise betont neuerdings A. W. FISCHER[3]) diese sphincterartige Funktion des Muskels. Die von der

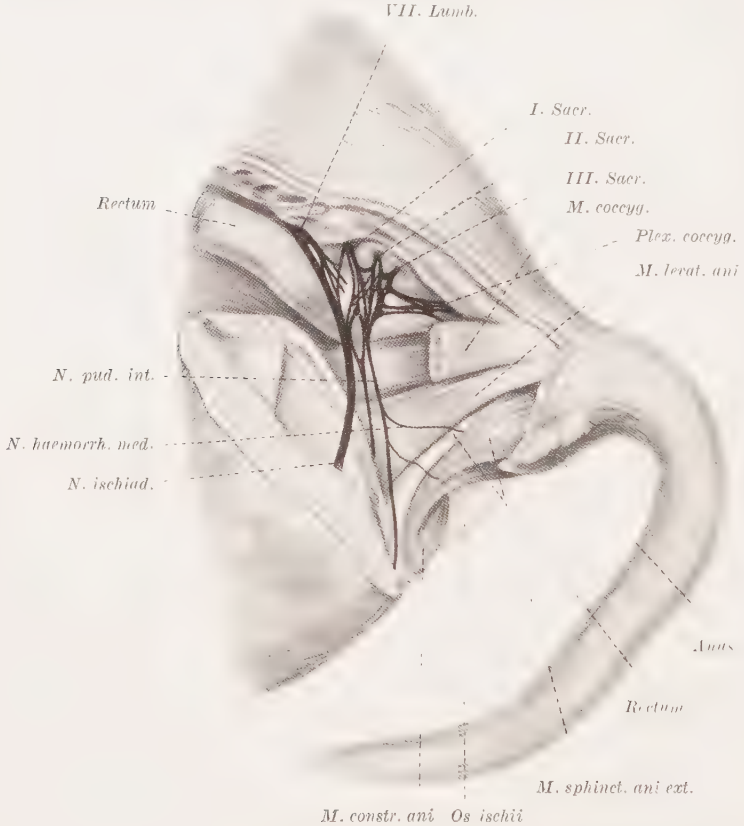


Abb. 114. Darstellung der Muskulatur des Beckenbodens und des Plexus ischiadicus. Nervenversorgung des Sphincter externus. Das Fettgewebe der Fossa ischiorectalis entfernt, das Darmbein mit dem Meißel so weit abgetragen, bis der ganze Plexus ischiadicus frei sichtbar war. (Nach v. FRANKL-HOCHWART und ALFRED FRÖHLICH.)

Rückfläche des Schambeins kommenden Fasern inserieren nach seinen Untersuchungen in der Hauptmasse in der hinteren Raphe recti ganz vereinzelt an der seitlichen Rectalwand und am Steißbein. Die Kontraktion des Muskels, hervorgerufen durch elektrische Reizung, zieht das Rectum nach vorn, drückt es gegen das Widerlager der Prostata und verengert es so. Diese Funktion des Muskels als eines Compressor recti am ruhenden Mastdarm läßt sich ja sehr wohl mit der eines Levator ani an dem im Defäkationsakt nach unten gedrängten Rectum

[1]) BUDGE: Berlin. klin. Wochenschr. 1875, Nr. 27.
[2]) TREITZ: Vierteljahrsschr. f. med. Heilkunde d. med. Fakultät Prag, Jahrg. 10, Bd. 1. 1883.
[3]) FISCHER, A. W.: Arch. f. klin. Chir. Bd. 123, S. 105. 1923.

vereinigen. Unter den Hilfskräften des Defäkationsaktes können unter Umständen auch die anderen quergestreiften Muskeln des Beckenbodens (Musculus transversus peronei profundus, bulbocavernosus, ischiocavernosus) und evtl. auch die Glutaei zur Verwendung gelangen.

Der eigentliche Schluß des Rectums ist bedingt durch die zwei *Sphincteren*, den *Sphincter ani internus*, der aus glatten Muskelfasern besteht, und durch den aus quergestreiften Fasern aufgebauten *Sphincter ani externus*. Beide Muskeln befinden sich, wie alle derartigen Muskeln, in einer tonischen Dauerkontraktion, von der aus sowohl eine Verstärkung derselben wie eine Erschlaffung eintreten kann. Dem äußeren Schließmuskel ist etwa $^1/_3$ bis $^1/_2$ der Verschlußkraft nach den Durchspülungsversuchen von v. Frankl-Hochwart und Fröhlich[1]) zugewiesen. Abtragung dieses Muskels setzt nach ihnen den Widerstand des Rectalendes gegenüber einer belastenden Flüssigkeitssäule herab, ohne sie aufzuheben. Die auffällige Tatsache, daß ein quergestreifter Muskel wie der Sphincter ani externus zu einer permanenten, vom Willen teilweise unabhängigen Kontraktion gezwungen ist, verknüpft sich mit seiner eigenartigen Innervation.

III. Die nervöse Steuerung der Defäkation.

Die Innervation der beiden Ringmuskeln ist vielfach untersucht. Das erste der nervösen Zentren, von denen ihr Tonus abhängig ist, liegt als Ganglienhaufen in der Substanz der Muskeln selbst, denn der Tonus dieser Sphincteren stellt sich, wie Goltz und Freusberg[2]), Goltz und Ewald[3]), v. Frankl-Hochwart und Fröhlich[4]) und L. R. Müller[5]) gezeigt haben, nach Entfernung des Rückenmarks und auch der sympathischen Ganglien wieder her, und die zuerst nach einer derartigen Verletzung bestehende Inkontinenz verschwindet wieder. Weniger auffallend ist diese Tatsache beim Sphincter internus, der sich darin verhält wie die übrige glatte Muskulatur im gesamten Magendarmtrakt, desto mehr bei der gestreiften Muskulatur des Sphincter ani externus. Dieser Schließmuskel verhält sich in vieler Beziehung wie ein glatter Muskel. Er degeneriert nicht nach der Durchschneidung der innervierenden Nervenfasern des Nervus erigens und nach Lostrennung vom Rückenmark. Er gibt nach Rückenmarkexstirpation keine Entartungsreaktion (Goltz und Ewald) und weist bei der mikroskopischen Untersuchung keine entarteten Fasern auf zu einer Zeit, wo an der andern quergestreiften Skelettmuskulatur alle Zeichen von Entartung da sind. Arloing und Chantre[6]) fanden nach Durchschneidung der den Sphincter versorgenden Sakralnerven nach 11 Monaten noch annähernd normale histologische Details und bezüglich seiner Zuckungsformel manche Eigenschaften, die ihn den glatten Muskeln nähern. Aus seiner Immunität gegen Curare (v. Frankl-Hochwart und Fröhlich) und aus der Totalkontraktion des gesamten Muskels auf einen elektrischen oder mechanischen Reiz ergibt sich ebenfalls, daß er nervöse Zentren in sich trägt. In der Wand des Rectums und des anschließenden Colon sigmoideum steuern neben den Ganglienzellen in den Sphincteren auch der Auerbachsche Plexus myentericus und der Meissnersche submuköse Plexus die spontane Tätigkeit des Enddarmes [L. R. Müller[7])].

[1]) v. Frankl-Hochwart u. Fröhlich: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 81, S. 420. 1900.
[2]) Goltz u. Freusberg: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 8, S. 460. 1874.
[3]) Goltz u. Ewald: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 63, S. 362. 1896.
[4]) v. Frankl-Hochwart u. Fröhlich: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 81, S. 420. 1900.
[5]) Müller, L. R.: Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 21, S. 86. 1902.
[6]) Arloing u. Chantre: Rev. neurol. Bd. 7, Nr. 1; Cpt. rend. de l'acad. d. sciences, Paris, Bd. 127, Nr. 18, S. 651; Nr. 19, S. 100.
[7]) Müller, L. R.: Die Lebensnerven. Berlin 1924.

In der Norm werden diese lokalen, in der Darmwand selbst gelegenen *Zentren von übergeordneten in den sympathischen Ganglien*, besonders dem Ganglion mesentericum inferius, im Rückenmark und Conus terminalis und diese wieder von solchen im Großhirn beeinflußt. Die Verbindung mit dem Rückenmark geschieht, wie es zuerst LANGLEY und ANDERSON[1]) an Katzen und Kaninchen, v. FRANKL-HOCHWART und FRÖHLICH[2]) später am Hunde zeigen konnten, durch *zwei Bahnen*. Die erste entspringt *aus dem ersten bis fünften Lumbalnerven*, mittels Fasern, die als *sympathisches System im engeren Sinne* durch das Ganglion mesentericum inferius und den Nervus hypogastricus verlaufen. Diese obere lumbale Nervengruppe steht vermittels der Rami communicantes albi mit dem Grenzstamm des Sympathicus in Verbindung und von den Grenzstrangganglien aus durch die Rami efferentes mit dem Ganglion mesentericum inferius. Die *zweite Bahn führt der paarige Nervus erigens*, von LANGLEY besser als *Nervus pelvicus* bezeichnet, in Fasern aus dem ersten, zweiten und dritten Sakralnerven, am stärksten aus dem zweiten, zum Rectum und Anus. Die Nervi erigentes senken sich zu beiden Seiten des Rectums und der Blase in den Plexus hypogastricus ein, in den von oben her beim Hunde ca. 5 cm oberhalb der Analöffnung die Nervi hypogastrici vom Ganglion mesentericum infericus herkommend einstrahlen. Alle diese Nerven bilden zusammen ein dichtes, beim Hunde fast 1 cm im Querdurchmesser betragendes Geflecht. In diesem Geflecht konnten v. FRANKL-HOCHWART und FRÖHLICH schon makroskopisch kleinere und größere, offenbar gangliöse Knoten erkennen, von denen sie den größten dem von LANGLEY und ADERSON bei der Katze gefundenen Ganglion pelvicum in Parallele stellen. Von den Ganglien des Plexus hypogastricus strahlen reichliche Verbindungszüge aus in den Endteil des Darmes, zur Blase, Urethra usw. Durch Degenerationsversuche fanden LANGLEY und ANDERSEN, daß die Nervi pelvici bei der Katze ca. $^1/_3$ ihres Fasergehaltes als zentripetale Fasern enthalten, außerdem konnten sie feststellen, daß die Sakralnerven zum Nervus hypogastricus derselben Seite 2 oder 3 Fasern senden können.

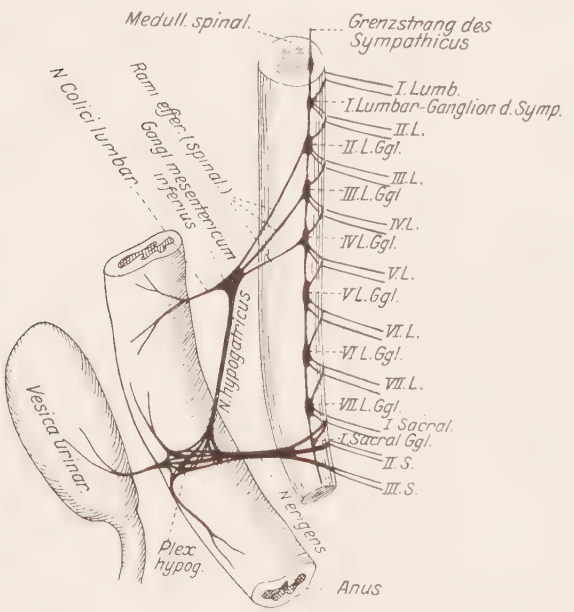


Abb. 115. Schema der Innervation des Rectums. (Nach v. FRANKL-HOCHWART u. FRÖHLICH.)

Der Musculus sphincter ani externus wird besonders versorgt durch den als *nicht autonomer Nerv* aus dem Hauptstamm des Nervus pudendus internus am Enddarm sich abspaltenden *Nervus haemorrhoidalis medius*, dessen Reizung schon bei schwachem Strom momentan einen sehr energischen tetanischen Verschluß des Anus mit kugelförmigem Hervorspringen des Muskels hervorruft

[1]) LANGLEY u. ANDERSON: Journ. of physiol. Bd. 16, 17, 18, 19, 20.
[2]) v. FRANKL-HOCHWART u. FRÖHLICH: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 81, S. 420. 1900.

(v. Frankl-Hochwart und Fröhlich). Nach Durchschneidung der Nervi pudendi beim Hunde klafft der Anus im Anfang weit auf, später nur noch wenig. Es bleibt noch die willkürliche Kotentleerung durch Einleitung mit der Bauchpresse bestehen, der Absatz des Kotes ist aber sehr erschwert, dies dürfte nicht nur durch Wegfall des abschließenden Analringes - motorischer Teil des Nervus pudendus, sondern auch durch den Wegfall von Reflexen — sensibler Teil des Nerven — bedingt sein. Der sensible wie der motorische Teil des Analreflexes geht nach Deunig[1]) über den Nervus pudendus, denn der nach Durchschneidung der Nervi hypogastrici und pelvici auftretende krankhafte Stuhldrang wird vermittels dieses Nerven empfunden.

Die Untersuchungen über den Reizeffekt der den Sphincter ani internus, aber auch zum Teil den externus und den benachbarten Enddarm steuernden Nervi erigentes s. pelvici und der Nervi hypogastrici ergeben keine sehr klaren und bei verschiedenen Tieren nicht ganz übereinstimmende Resultate. Die untere sakrale Nervengruppe zeigt bei Reizung in den Versuchen von Langley und Anderson an der Katze meist Konstriktion, viel seltener Dilatation, am Kaninchen ist diese Wirkung eine nicht sichere, meist fanden sie am Sphincter ani internus Dilatation, dagegen wurde am Sphincter externus in Übereinstimmung mit Sherington von den Sakralnerven aus eine lebhafte zusammenziehende Wirkung festgestellt, außerdem fand sich am gesamten Enddarm Kontraktion und Peristaltik sowohl der Längs- wie der Ringmuskulatur und Rötung der Mastdarmschleimhaut in Parallele zur Vaguswirkung an dem oberen Abschnitt des Magendarmtraktus. Am Hunde sahen v. Frankl-Hochwart und Fröhlich an den Nervi erigentes die stark konstringierende Wirkung wie bei der Katze. Wie bedeutend die konstringierende Kraft dieser Bahn ist, geht daraus hervor, daß dilatierende Wirkungen hier nur zu erzielen waren vom Hypogastricus oder als reflektorische Reizung vom Rückenmark aus, wenn die Erigensfasern sorgfältig wegpräpariert worden waren.

Die *periphere Reizung der Hypogastrici* ergab an der Katze (Langley und Anderson) Konstriktion des Sphincter internus und Blässe der Schleimhaut. Der Tonus dieses Schließmuskels wurde jedoch deutlich verringert nach Durchschneidung der Lendennerven und noch mehr durch Exstirpation des Ganglion mesentericum inferius. Am Kaninchen konnten diese Autoren mitunter eine bedeutende Erweiterung des Sphincter internus erhalten mit Übergreifen derselben auf den darüber befindlichen Teil des Rectums. Am Hund blieb einfache periphere Reizung der Hypogastrici ganz ohne Effekt (v. Frankl-Hochwart und Fröhlich), erst nach Resektion der Nervi erigentes trat starke Dilatation auf, und zwar 9 mal unter 12 Versuchen. Dilatation oder Nachlassen im Tonus scheint demnach im allgemeinen der überwiegende Effekt der peripheren Hypogastricusreizung zu sein, Kontraktion der der peripheren Pelvicusreizung.

Reizung des durchschnittenen zentripetal leitenden Hypogastricus ergibt Kontraktion [Courtade und Guyon[2]), v. Frankl-Hochwart und Fröhlich] nach Durchschneidung der Erigentes Dilatation. Zentripetale Reizung der Nervi erigentis ergab Kontraktion (v. Frankl-Hochwart und Fröhlich). Die zentripetal leitenden Fasern können demnach auf dem Wege der spinalen Zentren den Sphincter kontrahieren und dilatieren.

Wieweit ist für diese Wirkungen auch der zwischengeschaltete Ganglienapparat als Zentrum ausreichend? Langley und Anderson fanden an der Katze bei Reizung des zentralen Hypogastricusstumpfes bei isoliertem Ganglion mesentericum inferius Kontraktion des Sphincter ani internus und Blässe der

[1]) Deunig: Zeitschr. f. Biol. Bd. 80, S. 239. 1924.
[2]) Courtade u. Guyon: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. S. 792. 1897.

Schleimhaut. Zentrale Reizung der lumbalen Enddarmnerven bei intaktem Hypogastricus ergab gleiche Reflexwirkungen. v. Frankl-Hochwart und Fröhlich konnten auch nach Zerstörung des Rückenmarks durch zentripetale Reizung des Hypogastricus Konstriktion erzeugen und durch Reizung des Nervus erigens Dilatation. Den im Ganglion mesenteriale inferius und einigen anderen kleineren, besonders im Plexus hypogastricus gelegenen Zellstationen müssen wir demnach eine gewisse Selbständigkeit der Steuerung zuschreiben, aber daneben auch den in der Darmwand selbst gelegenen Ganglien und Plexus. Denn auch nach Zerquetschung des Ganglion mesentericum inferius sahen v. Frankl-Hochwart und Fröhlich eine deutliche Wiederherstellung des Sphinctertonus durch Muscarin. Auch aus der Unwirksamkeit der Nicotinvergiftung auf den Sphincterentonus beim Tier mit entferntem Rückenmark schließen Goltz und Ewald, daß die eingeschalteten sympathischen Ganglien nicht entscheidend für den Tonus der Sphincteren sind. Die interessanten Beobachtungen von Lewandowsky und Schulz[1]) sowie die von Deunig[2]) gehören wohl ebenfalls hierher. Diese Autoren fanden, daß nach doppelseitiger Durchschneidung der Nervi hypogastrici und pelvici wohl Lähmung der Sphincteren, aber gleichzeitig hochgradige Tenesmen auftraten, manchmal erst am zweiten oder dritten Tag, aber öfter wochenlang anhaltend. Die Tiere verharrten dauernd in Hockstellung mit angespannter Bauchpresse, namentlich Bewegung oder der Versuch zu urinieren lösten den Drang auf. Meist wurden dann nur kleinere Mengen Kotes oder Schleim entleert. Nach Durchschneidung der Nervi pudendi konnte dieser Stuhldrang aufgehoben werden. Die Annahme Deunigs, ein Katarrh der Rectumschleimhaut sei Ursache dieser Tenesmen, läßt meines Erachtens die Möglichkeit hochgradiger unkoordinierter Kontraktionen der Rectalmuskulatur nach dieser Denervierung unbeachtet. Nach Durchschneidung aller Nerven (Pelvici, Hypogastrici, Pudendi) ist ebenfalls noch Peristaltik und Weiterbeförderung des Kotes im Rectum vorhanden. Der Versuch einer willkürlichen Kotentleerung war meist erfolglos, weil dann das Gefühl für den Füllungszustand (Nervus pudendus!) und damit für die Notwendigkeit des Versuches nicht da ist.

Im *Rückenmark* ist neben den von Langley gefundenen Beziehungen zum 2. und 3. Lumbalsegment in den Sakral- und Coccygealsegmenten die Regulierung des Defäkationsaktes lokalisiert [Marshall Hall[3]), Gianuzzi[4]), Budge[5]), Goltz und Ewald[6]), L. R. Müller[7])]. Budge lokalisiert dieses Zentrum beim Kaninchen in der Höhe des 4. Lendenwirbels, Masius[8]) beim Hund in der Höhe des 5. Lendenwirbels, Goltz und Ewald sowie L. R. Müller sehen nach totaler Exstirpation des Lenden- und Kreuzmarks zuerst ein weites Klaffen des Afters, so daß die rote Rectalschleimhaut zutage tritt. Erst nach einiger Zeit schließt sich die Analöffnung wieder, und zwar durch die Kontraktion des Sphincter ani internus, der jetzt, unabhängig von dem gelähmten äußeren quergestreiften Muskel sich zusammenzieht. Später findet man jedoch bei einem Tier, welches diese Operation lange überlebt hat, den After gut verschlossen, und sein quergestreifter Muskelring ist noch zu einer Zeit elektrisch erregbar, in welcher die

[1]) Lewandowsky u. Schulz: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 17, S. 433. 1903.
[2]) Deunig: Zeitschr. f. Biol. Bd. 80, S. 239. 1924.
[3]) Marshall Hall: Abhandlung über das Nervensystem, übersetzt von Kürschner. Marburg 1840.
[4]) Gianuzzi: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 56, S. 1102. 1863.
[5]) Budge: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 5, S. 115. 1858.
[6]) Ewald: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 63, S. 362. 1896.
[7]) Müller, L. R.: Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 21, S. 86. 1902.
[8]) Masius: Journ. d. l'anat. et de la physiol. Bd. 6. 1869.

Skelettmuskeln vollständig entartet sind. Wie Merzbacher[1]) gefunden hat, wirkt eine Durchschneidung der hinteren Wurzeln des Sakralmarks wie die Entfernung des Rückenmarks, der entsprechende zentripetale Teil des Reflexbogens ist sodann gestört, von der gereizten Schleimhaut des Darmes werden die Defäkationsbewegungen nicht ausgelöst, und der Sphincterentonus, der demnach auch zum Teil reflektorisch bedingt ist, verschwindet zunächst nach dem Eingriff. Ähnliches zeigte die in Übereinstimmung mit Langley und Anderson, v. Frankl-Hochwart und Fröhlich gefundene reflektorische Kontraktion vom Ischiadicus aus, die augenblicklich sistiert, wenn man die Erigentes reseziert. Nach einfacher Durchschneidung des Rückenmarks in den oberen Partien zwischen Brust- und Lendenteil findet L. R. Müller keine Lähmung des Afterverschlusses, doch anfänglich Obstipation und stärkere Füllung der Ampulle. Goltz und Freusberg[2]) sahen die Wiederherstellung des Sphincterentonus nach Durchschneidung im Dorsalmark schneller eintreten wie bei tiefer Rückenmarksschädigung.

Über die *cerebrale Innervation* der Sphincteren und des Enddarmes liegen eine Reihe von Untersuchungen vor, am Hunde von Bechterew und Meyer[3]), Bechterew und Mislawski[4]), Ducceschi[5]) und Merzbacher, die, einigermaßen in der Lokalisation übereinstimmend, in der Hirnrinde etwas über dem Sulcus cruciatus auf der Sigmoidalwindung Kontraktion des Sphincter ani auslösen konnten, nach Exstirpation dieses Rindenteils traten rhythmische Kontraktionen des Schließmuskels auf. Von Frankl-Hochwart und Fröhlich[6]) fanden ebenfalls etwas nach hinten vom Sulcus cruciatus, etwa 1 cm unterhalb der Mantelkante, eine individuell etwas schwankende Stelle, von der aus sie sowohl Kontraktion wie Erschlaffung erzielen konnten. Beim anthropoiden Affen liegt diese Stelle nach Sherrington[7]) ganz oben im Gebiet der oberen Zentralwindung, in nächster Nachbarschaft der Beinzentren. Bei niederen Affen nach Sherrington an der medialen Seite des Lobus paracentralis.

Den Einfluß der Seehügel auf die Darmbewegung studierten Masius[8]), Ott[9]) und G. W. Wood-Field. Sie fanden im wesentlichen hemmende Zentra für die Darmtätigkeit und die Schließer des Mastdarms und der Harnblase. Bechterew und Mislawsky erzielten bei Seehügelreizung starke Kontraktionen des Dickdarms, die zur Kotentleerung führten. Ott findet dagegen auch, daß die Thalami optici wenigstens zum Teil die Zentren des Hemmungsapparates für das Centrum ano-spinale enthalten. Nach Anlegung eines Schnittes, gerade zwischen den Corpora quadrigemina und Thalami optici, fand er, daß die rhythmischen Afterbewegungen ebenso wie nach der Durchschneidung des Rückenmarks auftraten. Über den Verlauf dieser den Rhythmus hemmenden Fasern kann er angeben, daß die Durchschneidung der Crura cerebri ungefähr in ihrer Mitte ebenso wie die der Seitenstränge die rhythmische Bewegung ebenfalls hervorruft, in der Medulla oblongata ziehen diese Fasern hauptsächlich in den Columnae intermediae im Pons Varoli, und zwar in seiner vorderen Hälfte.

Wird die *Leitung* an irgendeiner Stelle zwischen Gehirn, Rückenmark und Anus oder in dem entsprechenden zentripetalen Teil des Reflexbogens vom Anus

[1]) Merzbacher: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 92, S. 585. 1902.
[2]) Goltz u. Freusberg: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 8, S. 460. 1874.
[3]) Bechterew u. Meyer: Neurol. Zentralbl. Bd. 12, S. 3. 1893.
[4]) Bechterew u. Mislawski: Ref. im Zentralbl. f. Nervenheilk. Bd. 12, S. 433.
[5]) Ducceschi: Riv. di pathol. nerv. et ment. Bd. 3, S. 241. 1898.
[6]) v. Frankl-Hochwart u. Fröhlich: Jahrb. d. Psychiatrie u. Neurol. 1902.
[7]) Monakow, C. V.: Ergebn. d. Physiol. Bd. 1, Biophysik, S. 616.
[8]) Masius: Journ. de l'anat. et de la physiol. Bd. 6, S. 1. 1869.
[9]) Ott: Journ. of physiol. Bd. 2, S. 42. 1879/80; Bd. 3, S. 163. 1880/82.

bis zum Rückenmark *unterbrochen*, das gilt auch für die pathologischen Verhältnisse beim Menschen nach Verletzung und Erkrankung des Rückenmarks, so erfolgt die Kotentleerung ohne willensmäßige Beeinflussung unter gleichzeitigem Verlust der Sensibilität des Vorganges. Flüssiger Kot läuft dann einfach durch den klaffenden After hinaus, fester Kot, der sich, wie bereits oben erwähnt wurde, nun in der Ampulle sammelt, oft unter gleichzeitigem Eintritt von Obstipation, wird, nur geschoben durch die im Kolon nachdrängenden Massen, von Zeit zu Zeit entleert, ohne daß die Menschen es empfinden und ohne daß die Hunde ihre Hockstellung einnehmen. GOLTZ und FREUSBERG sahen dabei an den Sphincteren, daß diese trotz der starken Herabsetzung ihres Tonus auf mechanischen oder Kältereiz mit einer Reihe von rhythmischen Zusammenziehungen antworteten. Nach einiger Zeit nimmt dann aber die früher geschilderte Selbständigkeit der abgetrennten Zentren in der Darmwand und den Ganglien außerhalb derselben zu, es stellt sich eine der Norm ähnliche Kotentleerung wieder her, die auch in ziemlich regelmäßigen Zeitabständen erfolgen kann. Die Sphincteren werden wieder schlußfähig, wenn auch mit etwas herabgesetztem Tonus. Der ganze Entleerungsakt bei solchen Tieren stellt demnach nichts anderes dar als eine peristaltische Bewegung des unteren Dickdarms, bedingt durch Reizung seiner lokalen Nervenapparate [TEN CATE[1])]. Verloren bleibt nur die Fähigkeit, den Kot nach Eintritt in das Rectum zurückzuhalten und die Kenntnis der Entleerung.

Merkwürdig ist das Verhältnis der Stuhlentleerung zur Urinabgabe. Beim Menschen ist der Defäkationsakt meist unmöglich ohne gleichzeitigen Ablassen des Urins, und zwar erfolgt gewöhnlich vor und nach der Kotausstoßung Urinentleerung. Scheinbar kann der Defäkationsreflex nicht bei voller Blase ausgelöst werden. Nach L. R. MÜLLER besteht bei verletztem Rückenmark und bei Conusläsionen diese Doppelsteuerung nicht, sie beruht demnach auf nervöser Kuppelung der Zentren. Beim Tier ist diese Verknüpfung der beiden Funktionen nicht so ausgesprochen.

Heftige *psychische Eindrücke*, Angst, Erregung und Schmerz können bisweilen zur Ausstoßung der Exkremente führen. In dem Abschnitt „Pathologie der Darmbewegungen" wird auf die große Bedeutung des psychischen Faktors für die Störungen der Kotabsetzung näher eingegangen. Nicht bloß im Nervensystem selbst ablaufende Vorgänge sind da als Vermittler anzusehen, zum Teil wohl auch *innersekretorische Steuerung*. Denn Pituitrin regt z. B. neben der Darmperistaltik auch den Defäkationsakt an [KLOTZ u. a.[2])]. Im Thyreoidin sehen wir in der Klinik ebenfalls, besonders bei manchen Formen der Obstipation, einen Beschleuniger des Stuhlgangs, und schließlich führt auch Cholin, als Hormon der Darmbewegung [LE HEUX[3])], zur beschleunigten Defäkation [ISAAC-KRIEGER und NOAH[4])]. Daß wir den Defäkationsakt überhaupt nicht zu isoliert, losgelöst von den anderen Bewegungen des Magendarmtraktus betrachten dürfen, zeigt jede Diarrhöe und unter normalen Verhältnissen eine hübsche Einzelbeobachtung von REED[5]) über die reflektorische Auslösung der Defäkation durch den Freßakt an jungen Zaunkönigen, bei denen jedesmal nach Aufnahme eines Bissens die Kotentleerung unter entsprechender Haltung des Körpers, Anus über den Nestrand hinaus, beobachtet werden konnte.

[1]) TEN CATE: Arch. néerl. de physiol. de l'homme et des anim. Bd. 6, S. 528. 1922.
[2]) KLOTZ: Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 21.
[3]) LE HEUX: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 190, S. 301. 1921.
[4]) ISAAC-KRIEGER u. NOAH: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 42, S. 661. 1924.
[5]) REED: Proc. of the roy. soc. of med. Bd. 22, S. 295. 1925.

Die Pathologie der Bewegungsvorgänge des Darmes (einschließlich der Obstipation und der Defäkationsstörungen) und der extrahepatischen Gallenwege.

Von

Karl Westphal

Frankfurt a. M.

Mit 11 Abbildungen.

Zusammenfassende Darstellungen.

Boas: Diagnostik und Therapie der Darmkrankheiten. Berlin 1898. — Ewald: Klinik der Verdauungskrankheiten. Bd. III. Berlin 1902. — Nothnagel: Die Erkrankungen des Darmes und Peritoneums. Spez. Pathol. u. Therap. Bd. XVII, 2. Aufl. 1903. — Schmidt: Klinik der Darmkrankheiten. Wiesbaden 1913. — Schmidt-v. Noorden: Klinik der Darmkrankheiten. München u. Wiesbaden 1921. — Strasburger: Die einzelnen Erkrankungen des Darmes, im Handb. d. inn. Med. von v. Bergmann u. Staehelin, Bd. III, 2. Teil. Berlin 1926. — Die Erkrankungen des Darmes in Kraus-Brugsch: Handb. d. spez. Pathol. u. Therap. Bd. VI, 1. Hälfte, 2. Teil. Bearbeitet durch Schmidt u. Lorisch, Fleiner, Strauss, Schmieden u. Scheele, Singer.

Pathologische Physiologie des Darmes bei Krehl: Pathologische Physiologie. 11. Aufl. Leipzig 1921. — Strasburger: Abschnitt „Verdauung" im Lehrb. d. pathol. Physiol. von Lüdge u. Schlayer. Leipzig 1922. — Rost: Pathologische Physiologie des Chirurgen. Leipzig 1921.

Röntgendarstellungen: Stierlin: Klinische Röntgendiagnostik des Verdauungskanals. Wiesbaden 1916. — Faulhaber: Röntgendiagnostik der Darmkrankheiten. 2. Aufl. Halle 1919. — Rieder-Rosenthal: Lehrb. d. Röntgenkunde, Bd. II. Leipzig 1925.

Pathologie der Bewegungsvorgänge der Gallenwege: Westphal: Muskelfunktion, Nervensystem und Pathologie der Gallenwege. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 96, H. 1/3. 1923. — Lütgens: Aufbau und Funktion der extrahepatischen Gallenwege. Leipzig 1926.

Die Aufgabe des Darmes ist bekanntlich nicht nur eine der Motilität, des Transportes der Ingesta. Auch im pathologischen Geschehen wird daher nicht immer eine klare Scheidung der Störungen der Darmbewegung von denen der Sekretion und Resorption möglich sein, bei manchem krankhaften Zustande sehen wir ein ausgesprochenes Nebeneinander der Störung mehrerer Funktionen, und die Entscheidung, wo liegt das Wesentliche, das Primäre, wird auch hier, wie so oft, nicht ganz einfach, bisweilen unmöglich sein. Auch bei Einblendung des Gesichtsfeldes auf das rein motorische Geschehen sehen wir hier wie meist in der Natur nicht das Einfache, leicht in einem Schema zu Erfassende, sondern im bunten Wechsel oft recht Kompliziertes, Vielfältiges, zum Teil sogar Gegen-

sätzliches nebeneinander. Es soll daher bei dieser Darstellung im allgemeinen versucht werden, in doppelter Hinsicht, zuerst ausgehend von den krankhaften Phänomenen in der motorischen Tätigkeit des Darmes, die pathologische Funktion zu schildern und dann vom Standpunkt verschiedener abnormer Beeinflussung und Steuerung diesen krankhaften Zuständen noch einmal näherzutreten.

Hochgradige Beschleunigung, hochgradige Verlangsamung und schließlich völlige Hemmung des Transportes der Ingesta sind die wesentlichen äußeren Erscheinungen des Krankhaften in der motorischen Funktion des Darmes, die zu starken Verschiebungen der Passagezeiten gegenüber dem Normalen führen.

I. Die Steigerung der Darmbewegung.

Starke Beschleunigung der Passage durch gesteigerte Motilität im Dünn- und Dickdarm geht meist einher mit dünnflüssigen oder weichbreiigen Entleerungen des Stuhlganges. Zu *Durchfällen* kommt es jedoch dabei nur, wenn die Verweildauer im proximalen Teil des Dickdarmes zu kurz war, um den Darminhalt genügend zu entwässern und einzudicken, wenn die Darmwände als solche große Mengen Flüssigkeit absondern, und seltener, wenn die Aufsaugungsfähigkeit des Dickdarmes, besonders seine Wasserresorption, durch ausgedehnte Schädigung oder Zerstörung seiner Schleimhaut gestört ist. Die Verbindung von Hypermotilität des Darmes und Durchfall ist demnach keine zwangsläufige, wenn bei vermehrter Dünndarmperistaltik die Beschleunigung des Durchtritts auf den Dünndarm beschränkt bleibt, so entsteht z. B. kein Durchfall, und wenn umgekehrt bei den sog. Pseudodiarrhöen des Rectumcarcinoms infolge einer gesteigerten Sekretion der gereizten Schleimhaut oberhalb dieser Stenose mehrere kleine diarrhoische Entleerungen am Tage vorkommen, so ist die Beteiligung der Darmmuskulatur an diesem Vorgang eine nur geringe. Die Konsistenz der Stühle ist um so dünner, je weiter aufwärts gelegene Teile ihren Inhalt uneingedickt hinausbefördern; werden nur die untersten Partien des Dickdarmes häufiger entleert, wie es manchmal infolge eines Reizzustandes bei leichter Proktitis oder infolge abnormer nervöser oder psychischer Beeinflussung der Defäkation geschehen kann, so ist die Konsistenz des Kotes nicht weicher als normal, ja sie kann bei gleichzeitig bestehender Obstipation in den oberen Partien des Dickdarmes sogar besonders eingedickt „schafkotartig" sein.

Eine *Steigerung der Dünndarmperistaltik allein* kommt vor. Die Einzelheiten solcher Vorgänge am Menschen sind allerdings bei der schweren Zugänglichkeit des Dünndarmes für die Röntgenuntersuchung, besonders in seinen ausgedehnten mittleren Gebieten, weniger geklärt wie am Dickdarm. *Bei beschleunigter Entleerung des Magens* ist Hyperperistaltik des Dünndarms ein häufiges Ereignis. Wenn dann bei Anacidität der Magensekretion, beim Carcinoma ventriculi mit Insuffizienz des Pylorus oder bei gut funktionierender Gastrojejunostomie infolge Ausschaltung der normalen Pylorusfunktion zum Teil wegen Wegfalls des Mehringschen Salzsäurereflexes eine überstürzte Füllung des Dünndarmes mit beschleunigtem Transport stattfindet, so läßt sich, besonders im Jejunum, eine stärkere Füllung der Schlingen röntgenologisch beobachten. Es tritt dann das gewöhnliche Bild der Pendelbewegungen des Dünndarmes, die durch ihre ausgiebigen Misch-, Knet-, Auswalz- und Preßbewegungen für gute Ausnutzung und feine Verteilung der Nahrung sorgen, etwas zurück, die stetig aus dem Magen entleerten Kontrastmassen werden nicht so innig mit dem Dünndarmsaft durchmischt und erscheinen daher nicht so unregelmäßig verteilt wie

in der Norm [RIEDER[1])]. Seit KUSSMAULS[2]) Beschreibung kennen wir am Dünndarm das Bild der *nervösen peristaltischen Unruhe*, „Tormina intestinorum nervosa", bei dem es sich im wesentlichen um abnorm gesteigerte Bewegungen, besonders wohl des Pendelns, handelt, die unter gleichzeitigem Auftreten von kollernden, gurrenden und quiekenden Geräuschen (Borborygmen), oft mit deutlichem, lästigem, selten schmerzhaftem Bewegungsgefühl verbunden, besonders bei Neuropathen, ausgelöst bisher durch psychische Affekte, auftreten. Durchfall ist meist nicht damit verbunden, nur bei gleichzeitiger Beteiligung entsprechender Dickdarmmotilität. Gute Röntgenbeobachtungen dieser Bewegungsphänomene liegen bisher nicht vor, doch sind mitunter bei dünnen Bauchdecken die gesteigerten Bewegungen sichtbar und fühlbar. Einen guten Vergleich mit solcher abnormer Steigerung der Dünndarmtätigkeit bei Nervösen gestatten wohl die Beobachtungen von KATSCH[3]) am Bauchfenster-Kaninchen unter Pilocarpin- oder Physostigminreizung: er sieht dann eine Steigerung sämtlicher Bewegungsformen, die Pendelbewegungen werden vertieft und beschleunigt, aber zum Teil treten sie zurück vor den in großen Schüben einsetzenden Fortbewegungen des flüssigen Dünndarminhaltes, jedoch infolge krankhafter Zunahme der Ringkontraktionen und des Tonus des Dünndarmes werden Pendelbewegungen und schnelle Peristaltik teilweise erdrosselt, und als Effekt dieser dem pathologischen Geschehen bei Neuropathen ähnlichen Beeinflussung der Motilität durch Vagusreizmittel ergibt sich nicht nur Steigerung, sondern auch Unzweckmäßigkeit, Kräftevergeudung und Störung der Koordination.

Bei der reflektorisch im Kolikanfall der Gallenwege ausgelösten Hyperperistaltik des Dünndarmes sah WESTPHAL[4]) manchmal Ähnliches, röntgenologisch auch auffallende Vermehrung der großen Rollbewegungen VAN BRAAM-HOUCKGESTS, die in schnellem peristaltischen Schub über weite Dünndarmstrecken hinweggingen, auch hier fehlte meist Diarrhöe, eher bestand Neigung zu Obstipation.

Oft ist jedoch, nämlich *bei vielen Durchfallerkrankungen, die Steigerung der Dünndarmmotilität mit einem beschleunigten Transport durch den Dickdarm verbunden*. Aus zum Teil verständlichen Gründen liegen leider exakte Röntgenbeobachtungen über die Form der Darmbewegung bei solchen Zuständen wenig vor. Die gesteigerte Motilität des Dickdarmes allein ist hier wohl noch häufiger ausschlaggebend. Es sei daher zum Vergleich auf die Beobachtung mit Abführmitteln hingewiesen. Ricinusöl z. B., das den Dünn- und Dickdarm angreift, bewirkt ähnlich wie in den MAGNUSschen Katzenversuchen am Menschen nach MEYER-BETZ und GEBHARDT[5]) sowie RIEDER besonders im Ileum ungeregelte Form und Füllung des Darmes, unregelmäßig ausgewalzte Partien des Darminhaltes weisen auf eine erhöhte Pendelbewegung hin, ebenso vermehrte rhythmische Segmentation sowie rasche peristaltische Inhaltsverschiebungen. Die Eindickung des rasch, schon nach ein paar Stunden, völlig in Coecum ascendens und Transversum entleerten Kotes fehlt, die Peristaltik ist vermehrt, es überwiegen die großen Kolonbewegungen. Unter Kalomel können sich die Dünndarmbewegungen zu ausgesprochenen Rollbewegungen steigern. Anders imponiert jedoch bei der bekannten Wirkung der Mittelsalze, Bitter- und Glauber-

[1]) RIEDER: Röntgenuntersuchungen des Dünndarms. In RIEDER-ROSENTHAL: Röntgenkunde, S. 253. Leipzig 1925.
[2]) KUSSMAUL: Die peristaltische Unruhe des Magens. Volkmanns Samml. klin. Vortr. Nr. 181. 1880.
[3]) KATSCH: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 12, S. 33. 1912.
[4]) WESTPHAL: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 96, S. 22. 1923.
[5]) MEYER-BETZ-GEBHARDT: Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 1703 u. 1861.

salz, im Dünndarm als Wesentliches die stärkere Flüssigkeitsausscheidung. Als ausschlaggebend für die Bewegungen, die zu gehäufter Stuhlentleerung führen, werden wir daher in Anlehnung an diese Beobachtungen im Dünndarm verstärkte Pendelbewegungen und stärkere Entwicklung der großen peristaltischen Schübe, im Dickdarm eine Vermehrung der normalerweise nur wenige Male am Tage [Holzknecht[1])] auftretenden „großen Kolonbewegungen" ansehen müssen, diese großen Inhaltsverschiebungen des Dickdarmes, die in der Einleitung des Defäkationsaktes [Schwarz[2]), Bergmann und Lenz[3]), Lenz[4])] eine so entscheidende Rolle spielen.

Die normalerweise die Peristaltik des Darmes in Gang bringenden Reize, vom Darminhalt ausgehend in mechanischer, chemischer und hormonaler Form, die in ihrem Erfolg beeinflußt sind von seiner nervösen und innersekretorischen Steuerung und durch den Zustand der Muskulatur der Schleimhaut und der intramuralen Nervenplexus der Darmwand selbst, sind naturgemäß auch im krankhaften Geschehen für die Steigerung und Herabsetzung der Darmtätigkeit ausschlaggebend. Nothnagel teilte z. B. dementsprechend die *Reize, die zur Diarrhöe führen*, ein erstens in solche von der Darmwand, zweitens vom Darminhalt, drittens vom Nervensystem, viertens vom Blut.

Meist werden die gleichen Ursachen, die zur Verstärkung der Peristaltik im Darm führen, auch die Abscheidung der Flüssigkeit seitens der Darmwand erhöhen und umgekehrt. Wie unter diesen und jenen Umständen die verstärkte Peristaltik ausgelöst wird, ist bei den einzelnen Krankheitszuständen höchst verschieden. In kurzer Übersicht stellen sich diese etwa folgendermaßen dar:

1. Reize vom Darminhalt aus, die zur Peristaltiksteigerung führen.

Als *mechanischer Reiz ex ingestis* gibt oft einen Übergang von der Norm zum Krankhaften ab die Vermehrung der Kotmassen durch Einfuhr großer Mengen schwerverdaulichen Materials, praktisch am wichtigsten in Gestalt großer Mengen von Pflanzenfasern und Zellwandsubstanz (große Obstmengen, Gemüse, Salate). Dieser vermehrte mechanische Reiz beschleunigt die Peristaltik, er führt so zu geringerer Wasserentziehung aus dem Kote und bei Überempfindlichen evtl. zu Diarrhöen. Außerdem gibt der Reichtum dieser Kost besonders an schlecht aufgeschlossener Cellulose und anderen Rohfasergebilden in den von ihr umschlossenen, schlecht vom Darm resorbierbaren Nährstoffen Brutstätten ab für nicht der normalen Darmflora angehörigen Bakterien, die dann außerdem noch chemisch die Darmwand reizende Produkte abgeben können (Schmidt, v. Noorden). Auch die bei der Achylie des Magens vorhandenen *„gastrogenen Diarrhöen"* [R. Schütz[5]), A. Schmidt u. a.] müssen hier angeführt werden. Bei diesem Gesamtkomplex pathologischer Einwirkung auf die Darmwand infolge des Wegfalls der normalen Magensekretion und der beschleunigten Entleerung des Magens wegen des fehlenden Pylorus-Salzsäurereflexes steht im Vordergrund der Fortfall der chemischen Zerkleinerung im Magen, der sich auf Fleisch, besonders sein Bindegewebe, Gebackenes, Gemüse und Obst erstreckt. Grobe, nicht chymifizierte Brocken gelangen dann in größeren Mengen in den Dünndarm, in gleicher Weise bei den Sturzentleerungen nach Magenresektionen und nach Gastroenterostomien. Sekundäre Fäulnisvorgänge, besonders der nicht

[1]) Holzknecht: Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 42.
[2]) Schwarz: Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 1489, 1624, 2060.
[3]) Bergmann u. Lenz: Dtsch. med. Wochenschr. 1911, S. 1425.
[4]) Lenz: Schweiz. med. Wochenschr. 1923, S. 887.
[5]) Schütz, R.: Volkmanns Samml. klin. Vortr. Nr. 318. 1901 u. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 7, S. 43. 1901.

genügend ausgenutzten Muskelfasern und des Bindegewebes, mit Überhandnehmen von Fäulniserregern und der Wegfall der bakterienabtötenden und ihre Entwicklung hemmenden Magensalzsäurewirkung im oberen Dünndarm kommen hinzu. Daß trotzdem nur ein geringer Prozentsatz der Achyliker, etwa 15—30%, Durchfälle aufweist, zeigt, wie entscheidend das individuelle Moment der Empfindsamkeit der Darmwand gegenüber solcher abnormer Belastung ist. Die bei Pankreassekretionsstörungen auftretenden Diarrhöen zeigen eine ähnliche Belastung des Darmes durch unverdaute Muskelfasern und unverdautes Fett.

Chemische Reize: Nach vermehrter Aufnahme von Milchzucker, Fruchtzucker, Fruchtsäure, größerer Mengen von organischen Säuren überhaupt tritt eine Steigerung der Peristaltik evtl. bis zum Pathologischen ein. Kaffee (Coffein) wirkt manchmal ähnlich. Auch sei auf das Kapitel der Abführmittel verwiesen. Pathologische Reize, herrührend von besonderer Beschaffenheit der Ingesta und ihrer Zersetzungsprodukte und von abnormen bakteriellen Abbauprodukten, können anscheinend von jeder beliebigen Stelle des Darmes aus als Peristaltikerreger dienen, wobei Entzündung der Schleimhaut und verstärkte Absonderung derselben oft fördernd hinzutreten. Hierher gehören auch die unter dem Begriff der *Gärung und Fäulnis* etwas schematisch zusammengefaßten, durch die Tätigkeit der Darmbakterien hervorgerufenen Zersetzungsvorgänge, die normalerweise in schwachem Grade nebeneinander im Dünndarm als Gärung, im Dickdarm überwiegend als Fäulnis vorkommen, unter den pathologischen Verhältnissen verstärkt und isoliert auftreten können. Die Gärung beruht in der Zerlegung der Kohlenhydrate im menschlichen Darm, besonders der Stärke. Es werden dabei reichlich niedere Fettsäuren gebildet (Butter- und Essigsäuren, Valeriansäure, Ameisensäure) und an Gasen überwiegend Kohlensäure. Der Darminhalt erscheint bei dem in seinen Grundursachen noch nicht endgültig geklärten Krankheitsbild der *intestinalen Gärungsdyspepsie* (A. Schmidt und Strasburger) hell gefärbt, locker, schaumig, von Gasblasen durchsetzt, er riecht sauer und färbt Lackmuspapier rot. Er enthält mikroskopisch reichlich Stärkereste und eine abnorme Bakterienflora, besonders Klostridien. v. Noorden hält eine Steigerung der Dünndarmperistaltik, vermöge deren ungenügend verdautes Material in den Gärkessel des Dickdarmes gelangt, für die Ursache, Strasburger sieht dagegen die isolierte Störung der Kohlenhydratverdauung als charakteristisch an und hält eine ungenügende Diastasewirkung in den oberen Teilen des Dünn- und Dickdarmes, bedingt durch einen Funktionsausfall der Drüsen des oberen Dünndarmes oder des Pankreas, für das Wesentliche.

Bei der selten auftretenden *Jejunaldiarrhöe* Nothnagels hat die Ausnutzung sämtlicher Nahrungskomponenten gelitten, reichlich Stärke und Muskelreste erscheinen in dem dickflüssigen, gelatinösen, durch den Bilirubingehalt leuchtend ockergelben Stuhlgang. Nothnagel glaubt an zu starke Gärungsvorgänge im obersten Dünndarm als Ursache, die starke Säuerung führt zur Steigerung der Peristaltik bis hinunter ins Rectum.

Die bei der Zerlegung der Eiweißkörper auftretende *Fäulnis* mit der Entstehung von Indol, Phenol, Skatol, Kresol, aromatischen Säuren, Aminen (Ptoaminen) und von Gasen, besonders Kohlensäure, Methan, Wasserstoff, Methylkaptan, Ammoniak, Schwefelwasserstoff, führt zum Auftreten alkalisch reagierender, dunkelgefärbter, meist flüssiger, faulig stinkender Stühle. Neben den gastrogenen Diarrhöen mit dem Auftreten unverdauter Fleischmengen im Dünndarm geben eine Ursache solcher Fäulniserscheinungen besonders ab die bei Entzündung der Darmschleimhaut dem Inhalt beigemengten größeren Mengen eiweißhaltigen Exsudates und Blutes.

Auch außerhalb des Körpers durch Gärung und Fäulnis verdorbene Nahrung kann ähnlich wirken. Meist ist dies veranlaßt durch harmlose Bakterien, bisweilen aber gefährlich durch den Gehalt sehr giftiger Produkte von Krankheitserregern, am häufigsten der Paratyphus-B-Bacillen.

Von *physikalischen Einwirkungen auf die Peristaltik* ist bekannt die thermische der Kälte, die vielleicht reflektorisch vom Magen aus (Fruchteis, kalte Getränke) die Darmperistaltik anregen und zu Durchfällen führen kann. Eine direkte Abkühlung des Darmes von außen am Bauchfenster-Kaninchen führt allerdings ebenso wie die Eisblase am Menschen zur Tonuserhöhung des Darmes, Ruhigstellung und Anämisierung [Katsch und Borchers[1])].

2. Erkrankungen der Darmwand, die zur Peristaltiksteigerung führen.

Von der Darmwand aus führen zu Diarrhöen erstens wohl am häufigsten *die verstärkte Absonderung der Schleimhaut.* Die häufigste Ursache der Durchfallerkrankungen, die bakterielle, äußert sich überwiegend in dieser Form. Meist ist dann wohl der ganze Darm an der Flüssigkeitssekretion mitbeteiligt, als Sekretionsreiz dienen neben ungeeigneter, manchmal auch an und für sich gut verdaulicher, aber ungewohnter Nahrung und neben verdorbenen Nahrungsmitteln die Endo- und Exotoxine der Krankheitserreger, der Cholera und Cholera nostras (Reiswasserstühle), der Ruhrgruppe, nicht so sehr der Typhusgruppe. Einfach vermehrte Sekretion von wässerigem Schleim und Entzündungsprodukte, wie eiweißhaltiges Exsudat, Leukocyten und abgestoßene Epithelien, mischen sich dabei oft miteinander, es bildet sich so der Übergang zur eigentlichen Schleimhautentzündung. Der Kot verläßt das Colon ascendens in wasserreichem Zustand — eine Hemmung der normalen Resorption der Mucosa geht mit gesteigerter Exsudation oft Hand in Hand —, und auf die wässerige Beschaffenheit des Inhaltes reagiert der evtl. in den oberen Partien in seiner Motilität nicht sehr gesteigerte Darm mit Verstärkung derselben wohl im wesentlichen in der Form vermehrter großer Kolonbewegungen wie bei den Einlaufstudien von Bergmann und Lenz sowie Schwarz.

Oft ist der Dickdarm allein die Quelle verstärkter Absonderung, wie überhaupt isolierte Erkrankungen desselben überwiegen. Eine auf den Dünndarm beschränkte Vermehrung der Flüssigkeitsabsonderung könnte den Übertritt in den Dickdarm beschleunigen, fehlt dort der gleiche Vorgang, so wird es von der Stärke des hier ausgeübten Reizes abhängen, ob es zu Durchfall kommt oder nicht. Sehr oft wird es der Fall sein, da ihm mangelhaft vorverdaute und eingedickte Ingesta zugeführt werden. Auch wird oft durch die gleiche Erkrankung neben der Steigerung der Sekretion die motorische Reizbarkeit des Darmes selbst erhöht. Das ist vor allem der Fall, wenn der Dickdarm ausgedehnt mitergriffen ist, auch am Magen zeigt sich bei solchen akuten Infektionskrankheiten dann häufig der gleiche Effekt in Gestalt von Erbrechen.

Zweitens die ausgeprägten *anatomischen Erkrankungen des Darmes* selbst. Neben den akuten und chronischen Katarrhen der Schleimhaut kommen vor allem schwere, tiefergreifende Prozesse der Darmwand in Betracht, die meist mit Geschwürsbildung einhergehen, wie Ruhr, Tuberkulose und Amyloid der Darmwand. Wie an jeder entzündeten Schleimhaut rufen dann unter normalen Verhältnissen unterschwellige Reize schon eine gesteigerte Reaktion der nervösen Apparate der Darmwand in Motilität und Sekretion hervor. Solche erhöhte Reflexerregbarkeit kann auch, z. B. bei der Ruhr, noch nach Abklingen der großen anatomischen Prozesse jahrelang bestehen bleiben, die geringste stärkere

[1]) Katsch u. Borchers: Zeitschr. f. ges. exp. Med. Bd. 12, S. 17. 1912.

Belastung des Darmes mit mechanisch gröberem Inhalt (Salate, rohes Obst) führt dann evtl. zu stärkster mit hochgradigen Schmerzen verbundener Steigerung der Peristaltik. Manchmal fehlt bei Geschwürsbildung diese Übererregbarkeit, z. B. sogar bei ausgedehnter Darmtuberkulose und bei in Abheilung begriffenen Geschwüren des Typhus und der Ruhr. Entscheidend ist auch oft der Sitz. Im Mastdarm befindliche umschriebene Erkrankungen bewirken oft, wahrscheinlich auf dem Reflexwege über den die Defäkation auslösenden sensiblen Nervus pudendus, häufige Entleerungen, die bei manchen, besonders auch Ruhrkranken, zu sehr schmerzhaften Tenesmen der Muskelwand des Sigma und Rectum führen können. Neben der einfachen Hypermotilität bei den chronischen Kolitiden, besonders der Ruhr, seltener der Tuberkulose, sehen wir von STIERLIN zuerst beschriebene starke Tonusschwankungen, meist lokal beschränkt, besonders auf das Colon descendens, die als Hypertonien zu einer Verengerung des Lumens im ganzen mit Verstreichen der Haustrenzeichnung führen oder in anderen Fällen zu stark ausgeprägter, übertriebener Haustration. Diarrhöen können dabei fehlen, manchmal besteht dabei sogar Obstipation. Veränderte Reizbarkeit des AUERBACHschen und MEISSNERschen Plexus wird vor allem bei diesen sekundär bei lokalen Erkrankungen des Darmes eintretenden Motilitätsstörungen ausschlaggebend sein. Noch stärker sehen wir dieses Moment im Pathologischen wirksam bei dem primären Hervortreten solcher nervösen Einflüsse.

Abb. 116. Colitis ulcerosa des distalen Kolonabschnittes von der Mitte des Colon transversum ab. Bismut-Mahlzeit und Bariumeinlauf. C = Coecum, F = Flex. hepat., T = Transversum, S = Sigma, A = Ampulla recti, D = Dünndarm. Operiert. (Nach STIERLIN.)

3. Nervöse Einflüsse, die zur Hypermotilität des Darmes führen.

Die über sympathische und parasympathische Bahnen mit Einschluß der in den untersten Abschnitten des Dickdarmes über den Nervus pelvicus an diesen herantretenden vagotropen Reize können, besonders unter erhöhter Einwirkung der parasympathischen, sowohl hochgradig gesteigerte motorische Erscheinungen

wie auch sekretorische verschiedenster Art für sich allein oder in verschiedenartiger Verbindung entstehen lassen. Warum dabei einmal das eine, einmal das andere Moment überwiegt, entzieht sich unserer Kenntnis. Konstitutionell oder

Abb. 117. Nervöse Diarrhöen mit Dickdarmspasmen nach Stierlin. Erste Aufnahme nach 6 Stunden.

Abb. 118. Aufnahme nach 24 Stunden.

Abb. 119. Derselbe Fall unter Atropinwirkung nach 8 Stunden.

infolge Überarbeitung oder starker psychischer Erregung nervös oder überempfindlich gewordene Menschen reagieren auf stärkere Belastung ihres Darmes eher mit Diarrhöen, Spasmen und Schmerzen wie andere. Stärker tritt die Rolle des vegetativen Nervensystems noch hervor bei den zuerst von Trousseau beschriebenen nervösen Diarrhöen, die als selbständiges Leiden nicht häufig sind, aber von intensiver Stärke und Hartnäckigkeit sein können. Schon beim Gesunden tritt durch psychische Erregungen, wie Angst, Aufregungen, bekanntlich starke Beschleunigung der Peristaltik auf. Gesteigert sehen wir den gleichen Vorgang als eigentümlich launisches, wechselndes Leiden, oft abhängig von Stimmungen und körperlichem Gesamtzustand des Trägers. Seltener ist es zu schwerem Krankheitsgrade verschlimmert im Bilde mancher Hysterie, dann häufig durch eine geeignete Psychotherapie mit oder ohne scharfe Herausarbeitung ursächlicher Komplexe gut beeinflußbar. Tritt eine solche psychische Labilität zur organischen Erkrankung, wie Ruhrresten, hinzu, so können sich die pathologischen Erscheinungen besonders hartnäckig entwickeln. An dem Zustandekommen nervöser Diarrhöen ist meist nicht nur die Hypermotilität beteiligt, sondern auch die plötzlich einsetzende Vermehrung der Sekretion. Ury[1]) spricht daher treffend bei solchen

[1]) Ury: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 14, S. 506. 1908.

Flüssigkeitsabsonderungen von einem „Schwitzen in den Darm". Als bisweilen reine Sekretionsneurose ohne ausgesprochene Beteiligung der Motilität kennen wir die *Colica mucosa* oder Myxoneurosis intestinalis membranacea [Ewald[1]) u. a.], bei der meist bei Frauen große Mengen glasigen, weichen oder derb membranartigen Schleimes plötzlich unter Schmerzanfällen entleert werden; sehr häufig ist diese Sekretionsstörung von ausgesprochenen spastischen Momenten begleitet, wie Obstipation, bleistiftförmigen oder bandförmigen Stühlen.

In einem Teil der Krankheitszustände nervös bedingter Hypermotilität des Darmes spielen die von anderen erkrankten Organen ausgehenden Reflexe vielleicht nur im vegetativen Nervensystem verlaufend als viscero-viscerale Reflexe (Mackenzi, v. Bergmann) eine wichtige Rolle, sie können ausgehen von einer erkrankten Gallenblase, einem Nierenstein, besonders bei Schmerzattacken dieser Organe, von erkrankten weiblichen Adnexen usf. Bei chronischer Appendicitis wird man auch an einen direkten Reiz auf die in der Darmwand selbst gelegenen Plexus denken. Häufiger wird auch bei solchen Reflexbeziehungen die meist vorhandene allgemeine Labilität des Nervensystems einschließlich des vegetativen ausschlaggebend sein, von einer eigentlichen Vagotonie im Sinne von Eppinger und Hess[2]) kann man bei genauerer Beobachtung solcher Kranker jedoch nicht sprechen.

Pflanzt sich bei solchen Labilen eine starke psychische, langanhaltend wirksame Erregung auf, so kann diese als eingeklemmter Affekt im Sinne Freuds von intensivster Wirksamkeit werden. Vielfach handelt es sich dabei auch um sog. bedingte Reflexe im Sinne Pawlows, wo einmal eine unter bestimmtem Einfluß eingetretene Bahnung von Diarrhöen stets wieder im gleichen Milieu (Gesellschaft, Theater) die gleiche eigentümliche Verknüpfung von Außenreiz und gesteigerter Motilität und Sekretion des Darmes erzeugt.

Ein typisches Beispiel: Ein etwas nervöser, im Saargebiet wohnender Mann hat während des Krieges oft schon beim Erklingen der Sirenen vor den Fliegerangriffen Diarrhöen bekommen. 2 Jahre später kommt er in die Behandlung des Verfassers wegen dauernd bestehender, anfallsweise auftretender, unklarer Leibschmerzen, die manchmal mit Durchfall verbunden sind. Besonders nach schrillem Klingeln des Telephons treten die Beschwerden ein. Genaue Erhebung der Anamnese und einmaliger Hinweis auf die nervöse Art der Entstehung beseitigt für immer die bei genauer klinischer Untersuchung durch keinen organischen Befund erklärbare Krankheitserscheinung.

Durch direkten Reiz vom Nervensystem aus sind ebenfalls die Durchfälle zu erklären bei tabischen Krisen, bei manchen Formen von Bleikolik und bei Nicotinabusus.

In der nächsten Gruppe, die von Nothnagel zusammengefaßt wurde als auf dem Blutweg erzeugte Diarrhöen, sind nach unserer heutigen Auffassung die durch Störungen der inneren Sekretion, die anaphylaktisch und toxisch bedingten Durchfälle anzuführen.

4. Steigerung der Darmmotilität durch innersekretorische Einflüsse.

Es ist zweifelhaft, ob bei den „nervösen Diarrhöen" unter psychischem Einfluß nicht sehr oft schon abnorme innersekretorische Steuerung miteintritt. Für den Endeffekt an der glatten Muskulatur des Darmes ist die Wirksamkeit von nervöser und hormonaler Beeinflussung ja in vielem ähnlich [Biedl[3])]. Klar treten die Beziehungen zur inneren Sekretion bei Erkrankungen mancher endokriner Drüsen hervor. Wir wissen, daß Hypophysenextrakt und Schild-

[1]) Ewald: Dtsch. med. Wochenschr. 1893, Nr. 41.
[2]) Eppinger u. Hess: Die Vagotonie. Berlin 1910.
[3]) Biedl: Wien. med. Wochenschr. 1922, S. 885 u. 935.

drüsenextrakt Anreger der Darmtätigkeit sind [Biedl[1])]. Diarrhöen bei Basedowscher Krankheit, dieser im wesentlichen mit einer Hyperfunktion der Thyreoidea einhergehenden Störung mit dem Auftreten verschiedenartigster Störungen des vegetativen Nervensystems sind daher aus dem gleichen Effekt gut verständlich, nicht so leicht die manchmal dabei eintretenden Fettstühle [Bittorf[2])], vielleicht spielt da neben der häufigeren Ursache des einfach zu schnellen Transportes in einzelnen Fällen noch eine Pankreasfunktionsstörung [H. Curschmann[3])] mit. Der starke Wassergehalt mancher Basedow-Diarrhöen zeigt wieder die Verknüpfung von Hypersekretion mit der Hypermotilität. Unter der Gruppe der Darmneurotiker findet man auch oft den Konstitutionstyp der leicht Basedowoiden, der vegetativ Stigmatisierten der v. Bergmannschen Schule, also auch hier zeigt sich eine enge Vereinigung von dishormonaler und zu labiler nervöser Steuerung ausgeprägt. Durch eine Verminderung der sympathicotropen Beeinflussung im Sinne der Hemmung der Motilität erklären wir die bei der Addisonschen Krankheit manchmal unter kolikartigen Attacken auftretenden Diarrhöen.

5. Anaphylaktische Diarrhöen.

Bei anaphylaktischer Störung nach wiederholter Injektion artfremden Serums treten am Menschen neben kollaps-, exanthem-, Asthma bronchiale-ähnlichem Zustand auch manchmal Durchfälle und Erbrechen auf. Als Typus der in dieses Gebiet gehörigen Idiosynkrasien seien genannt die bei Disponierten nach dem Genuß von Hühnereiweiß sich einstellenden ganz schweren und hochgradigen Diarrhöen, bei denen eine starke Sekretionssteigerung der Darmschleimhaut wieder mitspielt. Oft sind dies Menschen, bei denen in gleicher Weise Heuschnupfen und Urticaria leicht auftreten. Schittenhelm und Weichardt[4]) nehmen eine gewisse Durchlässigkeit des Darmes für nichtabgebautes Hühnereiweiß bei solchen Personen an, so daß es wie parenteral injiziert dann wirksam sein kann.

6. Toxische Steigerung der Darmmotilität.

Die im Beginn von croupöser Pneumonie beim Malariaanfall, Sepsis, bei Grippe und Tuberkulose ohne anatomische Darmerscheinungen auftretenden Diarrhöen sind hier zu nennen.

II. Isolierte Spasmen der Darmwand.

Neben der Hyperperistaltik des Darmes kommen allerdings selten in der Form umschriebener tonischer Ringkontraktionen des Darmes isolierte Dauerspasmen desselben von 5—10—20 cm Länge mit einer Verengerung auf Bleistift- und Kleinfingerdicke sowohl im Dünndarm wie im Dickdarm vor. Wir können sie auffassen als Ausdruck überstark angreifender oder empfundener vagotroper Reize, vielleicht durch Erregung der der Serosa angelagerten Vagusfasern. Wie weit der Auerbachsche Plexus und direkte Reizung der Muskulatur selbst mit wirksam sind, bleibe dahingestellt. Nothnagel erzeugte derartige Spasmen durch Auflegen eines Kochsalzkrystalls auf die Serosa sowie durch starke

[1]) Biedl, Wien. med. Wochenschr. 1922. S. 885, 935.
[2]) Bittorf: Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 22.
[3]) Curschmann, H.: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 20, S. 1. 1914.
[4]) Schittenhelm u. Weichardt: Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 34; 1911, Nr. 16; Dtsch. med. Wochenschr. 1911, S. 1867.

chemische und faradische Reizung der Schleimhaut. Am Kranken kann es bis zu völligem Darmverschluß und zum Krankheitsbild des Ileus kommen [Heidenhain[1]), Fromme[2]), Fremann[3]), Singer und Holzknecht[4]), Koennecke[5]) u. a.]. Auch Invaginationen können entstehen, wenn der spastisch kontrahierte Darmteil von den normal weiten abführenden Partien verschluckt wird [Nothnagel, Propping[6]) u. a.]. Als auslösendes Moment solcher Spasmen sind bekannt: Fremdkörper im Darm, Kotsteine, große Gallensteine, die durch den mechanischen Reiz auf die Mucosa wirken, Knäuel von Ascariden, Bandwürmer, toxische Reize wirken hier vielleicht mit, die Verletzung retroperitonealer autonomer Nervengeflechte bei Operationen, Adhäsionen, Narben von tuberkulösen und anderen Geschwüren, ausgedehnte tuberkulöse Mesenterialdrüsen. Oft fehlt eine ausgesprochene Ätiologie außer früheren Klagen über nervöse Magendarmstörung und Zeichen von Störungen in anderen Gebieten des vegetativen Nervensystems, wie Bradykardie, Hyperhydrosis, so daß an eine solche disharmonische Steuerung als wesentliche Ursache zu denken ist. Enge Verbindung mit psychischer Labilität und ausgesprochener Hysterie sowie psychogenes Bedingtsein kommen vor. Unter den wegen häufiger Ileuserscheinungen bei Verwachsungen im Abdomen oft 8—10 mal relaparotomierten Patienten befinden sich häufig Psychopathen mit hysterischen Zügen, Atropinbehandlung und Psychotherapie bewirkt dann oft Besseres wie das Messer des Chirurgen, denn verkrampft ist oft Seele und Darm bei solchen Kranken.

Abb. 120. Colica mucosa mit spastischer Kontraktion der linken Kolonhälfte. Aufnahme nach 24 Stunden. C = Coecum, F = Flexura lienalis. — Früher appendektomiert. (Nach Stierlin.)

Bei Bleikoliken sind einige Male ähnliche Dauerspasmen im Dünndarm beschrieben; sehr interessant ist das wahrscheinlich mit streckenweiser Hypotonie des Darmes gleichzeitig einhergehende Bild des spastischen Verschlusses bei der akuten Hämatoporphyrie [Günther[7]), Assmann[8])].

[1]) Heidenhain: Arch. f. klin. Chir. Bd. 55, S. 211. 1895.
[2]) Fromme: Dtsch. med. Wochenschr. 1914, S. 1010.
[3]) Fremann: Ann. of surg. 1918, S. 196.
[4]) Singer u. Holzknecht: Dtsch. med. Wochenschr. 1912, S. 1084.
[5]) Koennecke: Münch. med. Wochenschr. 1923, S. 981.
[6]) Propping: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 21, S. 536. 1910.
[7]) Günther: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 135.
[8]) Assmann: Die Röntgendiagnostik bei inneren Erkrankungen, S. 479. Leipzig 1924.

III. Die Obstipation.

Anatomische, angeborene oder erworbene Anomalien spielen für die Entstehung der Obstipation eine gewisse Rolle. Viel bedeutsamer aber ist dafür das funktionelle, in der motorischen Tätigkeit der Darmmuskulatur liegende Moment. Jedoch ist die Klärung der Ursachen dieser sog. habituellen Obstipation keine ganz einfache, und auch die mit großem Enthusiasmus aufgenommene röntgenologische Untersuchung hat uns keine völlige Klärung gebracht in dieser Frage. Die Erscheinungsformen der Obstipation sind eben zu vielseitig und zu wechselnd, um in einem einfachen Erklärungsschema aufzugehen. Sicher und eindeutig läßt sich bei einem Teil der Verstopfungen der Ort der Stagnation feststellen. Die Verweildauer im Dünndarm pflegt dabei im allgemeinen nicht verlängert zu sein, nur bei starker Enteroptose [SCHWARZ[1])] mit länger andauernder Füllung des Coecums und Ascendens (FAULHABER) läßt sich manch-

a b

Abb. 121. Obstipation vom Aszendenztyp nach STIERLIN. a Spastisches, b schlaffes Coecum und Colon ascendens. (Nach STRASBURGER.)

mal eine Verzögerung der Dünndarmentleerung beobachten. Im Dickdarm gestattet die Feststellung bei der Röntgenuntersuchung, daß der Darminhalt an einzelnen umschriebenen Stellen lange liegenbleiben kann, ohne daß andere Gebiete nennenswert gefüllt sind, eine rein nach solchen *topographischen Phänomenen sich richtende Einteilung* und die Aufstellung einiger bestimmter Typen, aber doch nur für eine beschränkte Anzahl von Obstipationsfällen.

Bei der *Obstipation vom Ascendenstyp* [STIERLIN[2])] findet nach normaler Füllung zu normaler Zeit bis zur Flexura hepatica und häufig auch in den Anfangsteil des Colon transversum hinein ein Stillstand des Transportes statt, mehrere Stunden bis zu Tagen andauernd. Diese proximalen Dickdarmabschnitte sind dabei weit und prall gefüllt, ihre Haustration kann sehr schwach ausgeprägt sein. Es entstehen so Bilder, die ihre größte Steigerung finden in der sog. Typhlatonie oder einem Megacoecum (STIERLIN). Oft steht das Coecum dabei sehr tief und erscheint bei Seitenverlagerung beweglich als Coecum mobile.

[1]) SCHWARZ: Verhandl. d. Ges. dtsch. Naturforsch. u. Ärzte 1913, II, 2, S. 982.
[2]) STIERLIN: Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 36.

Entgegengesetzt zu dieser Erscheinungsform findet sich bei anderen Coecum und Ascendens eng und tief haustriert. Nur von Zeit zu Zeit lösen sich kleine Ballen von der zusammenhängenden Füllung und wandern langsam durch das Transversum und Descendens abwärts, um sich in den untersten Abschnitten wieder zu etwas größeren Ansammlungen zu vereinigen.

Als ein zweiter Typ wurde die Verstopfung mit besonders langem und isoliertem Verweilen im Transversum beschrieben: „*Transversostase*". Öfter, aber durchaus nicht immer, findet man bei dieser Form eine am Transversum besonders ausgeprägte Koloptose.

Holzknecht und Singer[1]) wiesen auf Formen hin mit langer Stockung in den distalen Darmpartien, besonders im Descendens und Sigma, meist mit auffälliger Schmalheit und Haustrierung des Schattenbildes dieses Darmteiles.

Das ausgesprochenste Bild bei dieser topographischen Betrachtung der Verstopfungsform bietet die *proktogene Obstipation* von Strauss[2]), als *Dyschezie* von Hertz[3]) bezeichnet. Nach normaler Passage des oberen Dickdarmes stellt sich eine Ansammlung des Kotes in der Ampulla recti ein. Die Ampulle füllt sich langsam zu ganz auffallender Weite, der dicke Kotballen kann tagelang liegen bleiben, ohne entleert zu werden. In manchen Fällen erfolgen zwar regelmäßige Stuhlgänge, diese sind aber unvollständig, es kommt nie zu einer völligen Entleerung der beim Normalen bekanntlich meist leeren Ampulle („fragmentierte Stuhlentleerungen" von Boas). Eine Sonderung dieser proktogenen Verstopfung gegenüber den anderen ist wichtig, denn sie stellt funktionell ein völlig anderes pathologisches Geschehen dar, nicht die Motilität des Kolons ist hier *gestört*, sondern *im wesentlichen der Defäkationsreflex*, der normalerweise, ausgehend von der Wand des Rectums über den sensiblen Nervus pudendus verlaufend, auftritt bei Eintritt der Faeces ins Rectum. Eine Abstumpfung desselben, die nur selten in abnormer Anlage begründet ist, oder durch anatomische Läsion bei tiefsitzenden organischen Rückenmarkserkrankungen, sondern meist durch falsche Gewöhnung und durch Mißbrauch großer, die Rectalwand überdehnender Klistiere führt so zu einer isolierten Störung der Kotabsetzung und nicht primär des eigentlichen Transportes im Dickdarm.

Abb. 122. Proktogene Obstipation. Aufnahme 93 Stunden nach Einnahme der Kontrastmahlzeit, der Transport im übrigen Dickdarm verlief zu normalen Zeiten. (Nach Stierlin.)

Bei den anderen oben aufgezählten topographisch irgendwie erfaßbaren Obstipationsformen lehnt die Beurteilung der letzten Jahre [v. Bergmann, v. Noorden, Strasburger[4])] es ab, daraus Wesentliches für die Genese des Prozesses zu schließen. Sie treten auch nur relativ selten rein und klar ausgeprägt hervor. Was ist bei der großen Menge der über den ganzen Dickdarm verteilten Transportverlangsamungen an funktionellen Verschiedenheiten erfaß-

[1]) Holzknecht u. Singer: Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 48.
[2]) Strauss: Therapeut. Monatsh. 1906.
[3]) Hertz: Constipation and allied intestinal disordres. London 1909.
[4]) Strasburger: Verhandl. d. 5. Tagung f. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankh., Wien 1925, S. 124.

bar? Von FLEINER[1]) stammt aus vorröntgenologischer Zeit die Einteilung in spastische und atonische Formen der Obstipation, auch im Röntgenbild bieten sich, allerdings nicht häufig, einem solchen dualistischen Schema angenäherte Bilder. Es gibt Formen, bei denen die Beförderung des Inhalts durch den Dickdarm sich verlangsamt vollzieht, der Darm im ganzen etwas verbreitert und seine Haustrenzeichnung wenig ausgeprägt oder ganz verstrichen erscheint. Man schließt hieraus auf eine Erschlaffung der Darmwand und sieht den Vergleich dazu im Befund des Atropindarmes [v. BERGMANN und KATSCH[2])], wie er experimentell erzeugbar ist. Für solche reine *„atonische Formen"* läßt sich das Wort „atonisch" als schlecht gewählt kaum aufrechterhalten, da von einer wahren Atonie der Darmmuskulatur nur ganz ausnahmsweise die Rede sein kann, dagegen mit mehr Berechtigung von einer *„Hypotonie"*. Sie bietet den extremen Fällen Übergänge zu einem Megakolon und ist, wie es auch FAULHABER, SCHLESINGER[3]) und RIEDER betonen, selten.

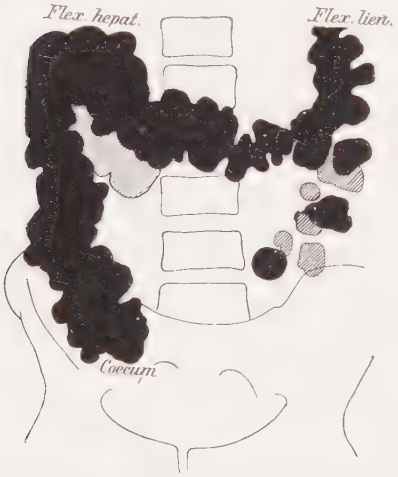


Abb. 123. Diffus hypotontische und hypokinetische Obstipation. Aufnahme nach 25 Stunden. (Nach v. NOORDEN.)

Etwas häufiger findet sich in rein ausgeprägter Form *die spastische Obstipation*, sie besteht nach FLEINER in der krampfhaften Zurückhaltung einzelner abgeteilter Kotballen durch ein Zuviel an muskulärer Leistung der Darmwand, als klinische Merkmale zeigt sie kleinballigen Stuhl (Schafkot) durch eine stärkere Ausprägung der Haustrierung des Dickdarmes, die im wesentlichen als ein Produkt der Funktion der Ringmuskulatur anzusehen ist [KATSCH[4])].

Abb. 124. Spastische Obstipation. (Nach RIEDER.)

Als Tastbefund bieten sich krampfhaft kontrahierte Kolonteile, besonders des Sigma sowie eng kontrahierte Analsphincteren, und SINGER sieht bei ihr oft auch rectoskopisch Spasmen der Wand des unteren Sigma, besonders am Übergang zum Rectum. Röntgenologisch findet man meist eine normale oder sogar beschleunigte Passage in den proximalen Kolonabschnitten, dann aber treten, wenn die Ingesta bis zur Flexura lienalis oder auch schon bis zum unteren Sigma vorgerückt sind, stark ausgeprägte Haustrierungen auf. Diese Haustren

[1]) FLEINER: Berlin. klin. Wochenschr. 1893, Nr. 3/4.
[2]) v. BERGMANN u. KATSCH: Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 27.
[3]) SCHLESINGER: Röntgendiagnostik der Magendarmkrankheiten. Urban & Schwarzenberg 1922.
[4]) KATSCH: Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 21, S. 159.

bilden sich als tiefe, die Kotballen manchmal weit voneinander trennende Abschnürungen aus, am stärksten oft in der Gegend des Transversum bisweilen hinunterreichend bis ins Sigma und stärker sich entwickelnd zu weiten, tiefen Einkerbungen mit der Dauer der Transportstockung. Das Bild entspricht dann oft weitgehend dem experimentell erzeugten Pilocarpindarm (KATSCH, BERGMANN und KATSCH), auch in der in beweisenden Einlaufbildern von SINGER und HOLZKNECHT festgestellten Schmalheit des Schattenbandes in den unteren Abschnitten ersieht man die Ähnlichkeit mit einer verstärkten vagalen Reizung. Für die spastische Natur dieser Obstipationsform spricht auch die oft mögliche Lösung derselben durch Atropin und Papaverin.

Schon bei der klinischen Scheidung dieser beiden Formen hatte BOAS erhebliche Einwände erhoben, die lebhafte Auseinandersetzung in der Literatur (s. bei v. NOORDEN) führte zu keiner völligen Klärung. Tatsächlich finden sich auch bei der röntgenologischen Beobachtung häufig Kombination und Wechsel der Erscheinungen beider Formen. Man findet z. B. bei einer hypotonischen Form des Ascendenstyps mit schwach ausgeprägter Haustrierung im proximalen Dickdarmteil das scharfe Einsetzen der Abgrenzung am Beginn des Transversums und die Loslösung kleiner Ballen der Ingesta, die, perlschnurartig aufgereiht, dann im schmalen Descendens wie bei rein spastischen Vorgängen liegenbleiben können (SINGER und HOLZKNECHT u. a.). Auch nacheinander sehen wir im Rahmen dieser Motilitätsstörung zuerst das proximale Kolon hypermotil, den Inhalt abnorm schnell weit abwärts treibend und dann, wenn es ihn durch Retroperistaltik zurückempfangen hat, unter Nachlaß des Tonus umfassend. Die Scheidung STIERLINS in Ascendensobstipationen von hypotonischem und spastischem Typ begegnet daher zum Teil berechtigtem Zweifel (STRASBURGER), und ROST[1]) lehnt sogar primär veränderte Funktionen des Coecum und Colon ascendens ab und sieht die Stagnation dort an als bedingt durch den Widerstand, der durch die spastische Kontraktion des distalen Kolons beschaffen wird. BÖHMS[2]) Anschauung, gewonnen in Übereinstimmung mit CANNON und JAKOBI durch Beobachtung der Dickdarmperistaltik der Katze, daß an einer bestimmten Stelle im Anfangsteil des Colon transversum sich normalerweise ein Kontraktionsring bilden kann, daß von dort abwärts laufende, zur Loslösung und Weiterführung einzelner Kotballen dienende Peristaltikwellen auftreten und oralwärts antiperistaltische Bewegungen, bringt für das Verständnis hier weiter. Verstärkte Rückwärtsbewegungen könnten zeitweise sehr gut die Verbreitung und Verlängerung des Coecum-ascendens-Schattens bedingen, ohne daß eine Hypotonie angenommen werden müßte, und Störung der Koordination in beiden Gebieten mit zeitweiligem Überwiegen spastischer Momente in den abführenden ließe den Vorgang eher verstehen.

Von ähnlichen Gedankengängen ausgehend spricht SCHWARZ[3]) bei solcher unharmonischen Steigerung des normalen physiologischen Geschehens im Dickdarm von einer *Hyperdyskinese*. Bei der Frage nach der Ursache solcher abnorm gesteigerter oder herabgesetzter motorischer Funktion des Dickdarmes müssen wir noch heute NOTHNAGELS Erklärung: „Abnorme nervöse Einstellung der Kolon- und Rectumperistaltik, deren Wesen unbekannt sei", als zutreffend ansehen. v. NOORDEN hat sich besonders um exaktere Definition dieser Begriffe bemüht. Untererregung und Untererregbarkeit des neuro-muskulären Apparates, besonders des AUERBACHschen Plexus, gibt ihm die Grundlage ab für die überwiegend zur hypotonischen und hypoperistaltischen Form gehörigen Erschei-

[1]) ROST: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 28, S. 627. 1915.
[2]) BÖHM: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 102. S. 431. 1917.
[3]) SCHWARZ: Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 28; 1912, S. 1489.

nungen der Obstipation, umgekehrt wird eine erhöhte Reizung und Reizbarkeit das Verständnis abgeben für überwiegend spastische und hyperdyskinetische Formen.

Ein vom Darminhalt ausgehendes Zuwenig oder Zuviel vor allem an mechanischer Reizung hängt eng zusammen mit dem Gehalt an Nahrungsschlacken. Wird nur leicht resorbierbare Kost genossen, wie Fleisch, Milch, Eier, feine Mehle, leichtverdauliches Fett usw., so beherbergt der Darm zuwenig an Masse in seinen untersten Abschnitten, um die Peristaltik ordnungsgemäß auszulösen. Dauernder Mangel an pflanzlichem Zellwand- und Fasermaterial, besonders an Cellulose, gibt so infolge dauernder Untererregung der Darmmotilität eine wesentliche, oft durch Zufuhr von schlackenreicher Gemüse- und Obstdiät zu beseitigende Ursache der überwiegend hypokinetischen Obstipationsformen ab (v. Noorden, Boas, „alimentäre Obstipation"). Inwieweit eine zu gute Ausnutzung dem Darm das Material entzieht und damit den Peristaltikreiz nimmt, ist noch umstritten. Strasburger stellte dafür den Begriff der Hyperpepsie auf. A. Schmidt sah in einer konstitutionell bedingten, auffallend gutem Celluloselösungsvermögen mancher menschlicher Därme eine die Obstipation wesentlich bedingende Ursache. Der dagegen durch v. Noorden u. a. erhobene Einwand, daß die verbesserte Kotausnutzung sekundär bedingt sei durch die verlängerte Verweildauer im proximalen Kolon mit der stärkeren Nachverdauung der Ingesta durch Fermente und Bakterien und daß der menschliche Darm kein Ferment für Celluloseverdauung produziere, enthält jedoch sehr viel Berechtigung.

Bei Obstipationsformen mit stark spastischem Einschlag bewirkt umgekehrt eine ausgesprochene Schonungskost durch Beseitigung der mechanischen Reize eine Beschleunigung des Transportes der Ingesta [Rosenfeld[1]), v. Bergmann].

Eine herabgesetzte oder erhöhte Erregbarkeit des neuro-muskulären Apparates des Darmes kann reflektorisch auf dem Nervenwege bedingt sein, bei Erkrankungen der Gallenblase, des Nierenbeckens, des Appendix, des weiblichen Sexualapparates. Solche Einflüsse können überwiegend vagotrop verlaufen mit Steigerung spastischer Vorgänge und überwiegend sympathicotrop mit Nachlassen von Tonus und Motilität an dem gesamten Magendarmtrakt. Man vergleiche die Beobachtungen besonders Westphals[2]) bei Gallensteinkranken. Ob die bei Ulcus ventriculi und duodeni oft vorhandenen mehr spastischen Obstipationsformen nicht überwiegend Ausdruck sind einer gleichen vagotropen Einstellung von Magen und Darm, sei dahingestellt. Die Untersuchungen und Auffassungen von Alvarez[3]) lassen neben gleichsinniger Steuerung beider, des Magens und Darmes, auf humoralem und nervösem Weg oft auch an einen gleichmäßig eingestellten gesteigerten Reizablauf in der Muskulatur selbst im gesamten Magendarmtrakt denken.

Direkte Erkrankungen der Nerven als Ursache der Obstipation sind wenig bekannt. Die Obstipation der Bleikranken könnte vereinzelt mit der manchmal anatomisch nachweisbaren Vagusbleineuritis zusammenhängen. Eine eigene Beobachtung zeigte bei einem Steckschuß in der Gegend des Ganglion mesentericum superius eine hochgradige spastische, durch Atropin günstig zu beeinflussende, zeitweise mit blutigen Diarrhöen abwechselnde Verstopfung. Ähnliches beschreiben Payr[4]) sowie Klapp und Pribram. Die Wirkung verkalkter eckiger Mesenterialdrüsen ist manchmal eine ähnliche.

[1]) Rosenfeld: Verhandl. d. 5. Tagung d. Ges. f. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankh., Wien 1925, S. 591.

[2]) Westphal: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 96, S. 22. 1923.

[3]) Alvarez: Americ. journ. of physiol. Bd. 58, S. 476. 1922; Bd. 59, S. 421. 1922; Bd. 64, S. 371. 1923.

[4]) Payr: Arch. f. klin. Chir. Bd. 114, S. 44.

Vielfach müssen wir auch hier mehr an rein funktionelle Zustände denken im Sinne einer anders eingestellten vegetativ-nervösen Steuerung der glatten Muskulatur des Dickdarmes. Über die Art des Zustandekommens eines solchen bei den einen überwiegend vagotrop, bei anderen überwiegend sympathicotrop eingestellten Steuerungseffektes wissen wir vorläufig zuwenig. Der Gedanke an das normalerweise wirksame Zusammenspiel vom vegetativen Nervensystem, hormonaler endokriner Einwirkung und ionaler Beeinflussung der glatten Muskulatur läßt hier neben Änderungen im Tonussubstrat der Muskelfasern selbst und der auf verschiedenen Wegen (Nerven und endokrin) herantretenden psychischen Beeinflussung eine große Zahl vorläufig meist nicht exakt faßbarer Einzelmöglichkeiten auftauchen, die wahrscheinlich oft wieder miteinander verknüpft und bedingt sind. Ein Teil der jugendlichen Obstipierten vom Typ der Hyperdyskinesen gehört oft zum Konstitutionstyp der vegetativ Stigmatisierten. Und wenn auch eine allgemeine Vagotonie im Sinne von Eppinger und Hess hier meist fehlt, so scheint doch eine lokale Organeinstellung mit dem Bilde überwiegend vagal beeinflußter Steuerung oft vorhanden zu sein am Magen und Darm. Eine solche einmal vorhandene abnorme neuromuskuläre Einstellung eines Organs wie des Darmes pflegt, wenn sie einmal vorhanden ist, sich dann besonders bei abnormer psychischer oder allgemeiner somatischer Belastung, wie lange Bettruhe, Reisen, immer wieder bemerkbar zu machen. „Es schlägt sich alles auf den Darm." Besondere Organdetermination zu pathologischem Geschehen kann sodann mit zum Auftreten hochgradiger Obstipation führen.

Psychische Beeinflussungen sind oft klarer erfaßbar. Am Bauchfenster-Kaninchen [Katsch[1])] rufen Schreck und Aufregung, überhaupt Unlustaffekte ganz allgemein, einen momentanen Stillstand der Peristaltik mit Abblassung hervor, gleich einer Adrenalinwirkung, Lustaffekte fördern die Peristaltik. Heyer[2]) konnte in der Hypnose an geeigneten Patienten bei der Suggestion einer appetitlos eingenommenen Mahlzeit Ptose und Hypoperistaltik des Magens sowie ganz verlangsamten Transport der Ingesta im Darme beobachten. 72 Stunden post coenam waren Querkolon, Descendens und Ampulle noch gefüllt, nach einer Mahlzeit mit suggeriertem Appetit sah er beim gleichen Menschen einen nur wenig ptotischen Magen mit guter Peristaltik, zeitlich fast normale Darmpassage, mit Füllung von Sigma und Colon descendens nach 48 Stunden und Leerheit des Darmes nach 72 Stunden. So wird eine unter stark depressiver Affektlage eintretende Obstipation als Erfolg eines Tonusnachlasses im Seelischen und Somatischen — auch der Darm- und Magenmuskulatur — verständlicher bei manchem psychisch und physisch sehr labilen Menschen. Gedankenverbindungen zum sexuellen Geschehen drängen sich einem manchmal auf beim Vorkommen überwiegend spastischer Form der Obstipation bei Frauen, deren erotische Spannungen in der Ehe durch Impotenz des Mannes keine volle Befriedigung finden, täglich gemachte Einläufe und das Auftreten explosionsartiger Entleerung großer Schleimmassen der Colica mucosa mit orgasmusähnlichen Empfindungen können solche Bilder vervollständigen.

Ob die Verstopfung aus übertriebener Prüderie in Pensionaten (Fleiner, Heyer) auch solche Beziehungen aufweist, bleibe dahingestellt. Hier kommt das zweite, wohl sicher wichtigere psychogene Element der Obstipation in Betracht, der Einfluß der Erziehung und des Kulturmilieus mit ihrer großen Summe bedingter Reflexe auf die Tätigkeit des Darmes für Kot- und Gasabsetzung.

[1]) Katsch: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 12, S. 70. 1912.
[2]) Heyer: in Schwarz: Psychogenese und Psychotherapie körperlicher Symptome, S. 228. 1925.

v. Bergmann[1]) hat jüngst auf diese schon manchmal betonte wichtige Entstehungsmöglichkeit der Obstipation als Domestikationserscheinung hingewiesen. Die bewußte Unterdrückung des bei Eintritt der Ingesta in die Ampulle ausgelösten Defäkationsreizes führt immer wieder bei allen Menschen zu einer Bremsung, ja Unterdrückung im normalen Ablauf der Darmmotilität und seiner Steuerung, der Enderfolg kann sein, wenn eine Kompensation mangelhaft ist, eine dauernde Disharmonisierung der gesamten motorischen Funktion des Dickdarmes, die sich nicht bloß in einer proktogenen Obstipation zu äußern braucht, sondern auch in Transportstörungen in den oberen Partien. Bei den reinen Dyschezien läßt sich im Einzelfall oft eine typische psychogene Entstehung nachweisen, Angstunterdrückung der Defäkation oder ähnliches. Eine geschickte Erziehung durch den Arzt lehrt oft, auf die normalen Defäkationsreize wieder zu achten, auch durch neue bedingte Reflexe kann der Darm wieder richtig dressiert werden, und so kann diese Obstipationsform oft wieder schwinden.

Ex juvantibus kann man auch auf dem Gebiete *gestörter hormonaler Steuerung* Schlüsse ziehen. Im Schilddrüsenextrakt sehen wir bisweilen ein sehr gutes Hilfsmittel [Strauss, Deusch[2]), Payr u. a.] bei überwiegend hypokinetischen Obstipationsformen besonders des späteren Alters, solche thyreogene Obstipationen stellen das Gegenstück dar zu den Basedow-Diarrhöen. Neben der Schilddrüse kennen wir Hypophysenextrakte [Klotz[3]) u. a.] als Anreger der Darmperistaltik, über das Vorkommen von Verstopfungen bei Hypophysenerkrankungen liegen jedoch keine größeren Beobachtungen vor. Über pathologische Einwirkungen durch ein Zuviel oder Zuwenig von Cholin im Organismus dieser physiologischen Anreger der Darmperistaltik nach den Untersuchungen der Magnusschen Schule [le Heux[4])] ist ebenfalls noch nichts bekannt. Auf Störungen in der endokrinen Steuerung ist wohl auch zurückzuführen die im Beginn der Schwangerschaft so oft eintretende Obstipation, die eintritt oft zusammen mit der Hyperemesis gravidarum, lange bevor ein mechanischer Druck des wachsenden Uterus ausschlaggebend sein kann. Auch die in der Pubertätszeit bei Frauen sich oft entwickelnde Neigung zur Verstopfung ist auf die innersekretorische Umstellung des gesamten Organismus in dieser Zeit zurückgeführt worden [Tayssen[5])].

Ein typisches Beispiel toxisch bedingter Obstipation ist die beim Morphinismus und der Bleikrankheit.

Rein mechanische Ursachen treten gegenüber den funktionellen sehr in den Hintergrund an Häufigkeit. Oft geht eine Summation beider Hand in Hand. Das gilt vor allem bei den Obstipationen bei ausgedehnten Adhäsionen im Abdomen, wo die nervös psychische Komponente häufig für den Eintritt der Transportstockung entscheidender ist wie die Ausdehnung der Adhäsionen. Von dem Chirurgen Payr[6]) wird dieses Zusammenwirken mehrerer Bedingungen gleichfalls sehr betont. Die Entstehung von Ventilverschlüssen durch Überdehnung und Abschnürung überladener Darmpartien gehört auch zu dieser Vielfältigkeit der Genese. Überwertet sind für das Obstipationsproblem die Verwachsungen und Membranen an letzter Ileumschlinge, Coecum und Ascendens (Jacksonsche Membran usw.), ebenso die bei Senkung des Coecums und Ascendens auftretende

[1]) v. Bergmann: Verhandl. d. 5. Tagung d. Ges. f. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankh., Wien 1925, S. 180.

[2]) Deusch: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 142, S. 1. 1923.

[3]) Klotz: Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 221.

[4]) le Heux: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 179, S. 174. 1920.

[5]) Tayssen: Arch. des maladies de l'appar. dig. et de la nutrit. Bd. 12, S. 250. 1922.

[6]) Payr: Arch. f. klin. Chir. Bd. 114, H. 4; Verhandl. d. 5. Tagung d. Ges. f. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankh., Wien 1925, S. 141.

Knickung des untersten Ileumstückes gegenüber den höher aufgehängten Ileumpartien [LANES KINK[1])]. Wichtiger erscheint die von PAYR betonte Doppelflintenbildung der Flexura coli sinistra mit spornartiger Seit-zur-Seit-Verklebung derselben, als einer Ursache des Transversostase. Die schwielige Mesosigmoiditis plastica und die vielen am Fußpunkte der Sigmaschlinge möglichen Adhäsionsbildungen (Appendix, weibliches Genitale, Douglaseiterung) geben für den untersten Dickdarm oft ein entscheidendes Hindernis ab.

Die angeborene oder erworbene Vergrößerung des S. romanum, das manchmal noch weiter über den ganzen Dickdarm ausgedehnte Megasigma bei der HIRSCHSPRUNGschen Krankheit ist in diesem Darmgebiet die bei weitem am stärksten imponierende Ursache schwerer Obstipationen. Wochenlange Verstopfung, Dehnungen der Flexur des Sigma bis auf 20 cm im Durchmesser und starke Hypertrophie der muskulären Darmwand können sich dabei entwickeln. Die Ätiologie der HIRSCHSPRUNGschen Krankheit wird oft in angeborener Abnormität der Flexura sigmoidea gesehen mit übergroßer Ausbildung von Länge und Weite mit sekundären Knickungen und Klappenbildungen, in anderen Fällen scheinen primäre funktionelle Störungen im Bereich der untersten Dickdarmpartien eine Rolle zu spielen, mangelhafte Erschlaffung der Schließmuskeln, Sphincterkrampf bei Analfissuren. Experimente von ISHIKAWA[2]), der nach Durchschneidung des Nervus pelvicus im Tierversuch Dilatation und Hypertrophie des Dickdarmes mit schwerer Obstipation sah, entsprechen solcher Auffassung.

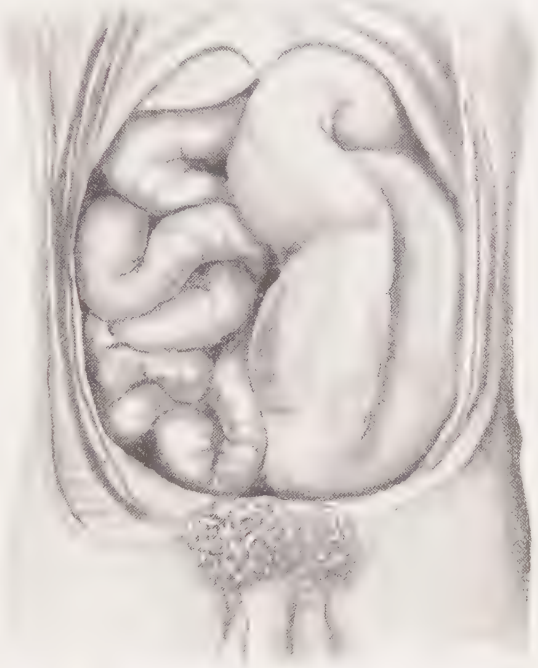


Abb. 125. Megasigma congenitum bei jungem Mann, der an Furunkelsepsis starb. Keine Störungen der Stuhlentleerung, Hirschsprungsche Krankheit. (Nach STRASBURGER.)

IV. Darmverengerung und Darmunwegsamkeit (Ileus).

Die stärkere Ausbildung mechanischer Hindernisse der Darmtätigkeit führt zu ausgesprochenen *Stenoseerscheinungen*. Die peristaltische Tätigkeit des Darmes oberhalb derselben verstärkt sich automatisch, es kommt auf die Dauer zu einer ausgesprochenen Hypertrophie der Muskulatur, die anatomisch nach Noth-

[1]) LANE: Berlin. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 12; 1911, Nr. 17. — The operative treatment of chronic obstipation. London 1909.

[2]) ISKHIAWA: Zit. nach PAYR: Verhandl. d. 5. Tagung f. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankh., Wien 1925.

nagel im wesentlichen durch Verbreiterung, vielleicht auch Verlängerung der einzelnen Muskelfasern zustande kommt; im Tierexperiment ist sie am 9. Tage schon erkennbar [Herczel[1])]. Bei Dünndarmstenosen kann man über mehr als ein Drittel der Darmlänge hypertrophisch verändert finden. Bei Dickdarmstenosen hört diese Veränderung oft an der Bauhinschen Klappe auf, sie kann aber bei Undichtwerden derselben auch den Dünndarm mitergreifen. Erweiterung des Darmlumens geht mit der Verdickung der Muskelschicht Hand in Hand, später, beim Versagen der Muskulatur, tritt die Dehnung in den Vordergrund; Dehnungsgeschwüre können sich entwickeln unter dem Einfluß von Zersetzungsvorgängen im gestauten Darminhalt, Durchfall wie Verstopfung können dabei bestehen.

Unter Kolikschmerzen kommt es oft zur Entwicklung ausgesprochener „*Darmsteifungen*" (Nothnagel), nach außen durch die Bauchdecken fühl- und sichtbarer Kontraktionen des Darmes; es ist der Versuch desselben, das Weghindernis durch kompensatorische Mehrarbeit zu überwinden. Im wesentlichen handelt es sich dabei um hochgradige Kontraktionen von oben her durch abschließende Peristaltik gefüllter Darmschlingen. Novak[2]) sah dabei röntgenologisch am Dünndarm wie durch stürmische Peristaltik, an den obersten Jejunumschlingen beginnend, ein zusammenhängender, etwa 15 cm langer Wismutstreifen in spiraligen Windungen ganz schnell bis an den Ort der Stenose fortbewegt wurde. Am Dickdarm beobachtete Schwarz[3]), wie der prästenotische Kolonteil durch mächtige analwärts gerichtete Wellen ganz verschmälert und sein Inhalt kindskopfbreit gegen die Verengerung vorgeschoben wurde, bald aber erfolgte Erschlaffung, und die Flüssigkeit strömte wieder zurück. Die retrograden Schübe erschienen oberhalb einer Stenosestelle verstärkt. Stierlin schildert bei Darmsteifungen am Dickdarm eine Bogenstellung des Kolons mit nach oben konvex gerichteter Krümmung. P. Trendelenburgs[4]) Untersuchungen zeigten, daß bei Dehnung vor solcher Stenose die Darmmuskulatur den Tonus verliert, durch längere Ruhepause kann er wieder hergestellt werden. Eine stärkere Tonisierung der Darmmuskulatur steigt magenwärts auf, die oberen Abschnitte werden empfindlicher und zur Kontraktion geneigter, die Peristaltik beginnt infolgedessen höher oben, und ihre absteigende Welle bleibt gesichert.

Der in der Ruhe zwischen solchen Kolikanfällen oft sichtbare umschriebene *Meteorismus* ist zum Teil bedingt durch die abnorme Zersetzung der Ingesta, besonders bei lange bestehenden Verengerungen sieht man dann radiologisch außerordentlich starke Dilatationen der dicht vor der Stenose gelegenen Darmabschnitte mit horizontalem Flüssigkeitsniveau und aufliegender Gasansammlung oft bis zu Kindskopfgröße [G. Schwarz, Kretschmer[5]), Assmann[6]) u. a.]. Manchmal sind eine ganze Reihe von Darmschlingen so verändert. Bei den subakut verlaufenden Dünndarmstenosen handelt es sich meist um tuberkulöse Strikturen durch Darmgeschwüre oder peritoneale Adhäsionen oder Drüsen, im Dickdarm häufiger um Carcinome und luetische Entzündungen.

Bei dem akut einsetzenden mechanischen Ileus liegen häufiger Incarcerationen, Invaginationen, Volvulus, Abknickung oder Einschnürungen durch Adhäsionen vor. Hierbei treten die Erscheinungen der einfachen Stenose gesteigert

[1]) Herczel: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 11, S. 321. 1886.
[2]) Novak: Wien. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 92.
[3]) Schwarz: Wien. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 40; 1912, Nr. 16; 1913, Nr. 5.
[4]) Trendelenburg, P. v.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 81, S. 55. 1917.
[5]) Kretschmer: Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 69.
[6]) Assmann: Röntgendiagnostik bei inneren Erkrankungen. Leipzig 1921.

auf, die Stuhlverhaltung wird zur absoluten, Meteorismus und Leibschmerzen sind noch gesteigert. Erbrechen von Darminhalt (Miserere) tritt auf. Dieses Erbrechen beruht nicht auf Antiperistaltik, es muß zum Teil als eine durch die Wirkung der Bauchpresse bewirkte hydraulische Rückförderung, ein „Überlaufen" (Henle) des gestauten und durch Sekretion des Darmes vermehrten Inhaltes angesehen werden, die durch die hochgradigen Kontraktionen des Darmes vor der Stenose, die Rückstoßkontraktionen Nothnagels, nach oben befördert bei eintretender Brechbewegung dann nach außen erscheint. Für die Erklärung des Meteorismus kommen neben der Stauung und abnormen Zersetzung der Ingesta eine besonders beim Strangulationsileus ausgeprägte, aber auch beim Obturationsileus vorhandene Störung der Blutversorgung des Darmes in Betracht [Kader[1]), Hotz[2]), Enderlen und Hotz[3])], die die Resorption der Darmgase hemmt.

Abb. 126. Dünndarmstenose durch tuberkulöse Adhäsionen im mittleren Ileum, 3 Stunden nach Einnahme der Kontrastmahlzeit. (Nach Assmann.)

Eine primäre Lähmung der Darmmuskulatur bedingt den *paralytischen Ileus*. Er tritt am häufigsten auf bei akuter, diffuser Peritonitis, nach Pankreasapoplexien mit Bildung von kleinen subperitonealen Fettgewebsnekrosen, nach langdauernder Bauchoperation, selten bei Typhus, Ruhr und anderen Infektionskrankheiten. Giftwirkungen verschiedenster Art, bei der diffusen Peritonitis ausgehend von den reichlich vorhandenen Mikroben und wirkend besonders auf den nervösen Plexus der Darmwand, zum Teil wohl auch auf die Muskulatur selbst, werden als die wesentliche Ursache angesehen. G. A. Wagner[4]) zeigte, daß durch Lumbalanästhesie infolge der Blokkierung der in den Rami communicantae verlaufenden sympathischen Fasern eine prompte Beseitigung der Darmlähmung zu erzielen ist. Durchschneidung der Splanchnicusäste beseitigt die peritonitische Bewegungsstörung ebenfalls weitgehend [Asai[5])]. Sympathische Hemmung erscheint demnach an dem Zustandekommen der Darmparalyse beteiligt zu sein. Das spricht auch sehr für die Möglichkeit, daß Schockwirkungen mit wirksam sein können bei der Entstehung dieser Form der Darmlähmung, und ebenso scheinen die nach Apoplexien, bei Rückenmarkserkrankungen und selten bei Hysterie beschriebenen

[1]) Kader: Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 33, S. 191.
[2]) Hotz: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 20.
[3]) Enderlen u. Hotz: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 23.
[4]) Wagner, G. A.: Berlin. klin. Wochenschr. 1919, S. 1221.
[5]) Asai: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 94, S. 149. 1922.

Formen derselben verständlicher. Nahrungsmittelintoxikationen können in seltenen Fällen zu einem mit Hämolyse verbundenen, auf die Wirkung der von R. Kobert[1]) genauer beschriebenen Phasine bezogenen Ileus nach Genuß roher Bohnen und Gurken führen [Brunzel[2])].

V. Der Meteorismus.

Bei Meteorismus, diesem mit Auftreibung des Abdomens, besonders bei älteren Frauen verbundenen erhöhten Gasgehalt des Darmes, kommt für die Vermehrung der Gasmenge im allgemeinen nur selten vermehrte Zufuhr von außen durch Aerophagie oder vermehrte Bildung im Darm in Betracht, sondern im wesentlichen Störung der motorischen und resorptiven Funktion des Organs. Die stärksten Grade bei mechanischen Hindernissen, wie bei Darmstenosen und Darmverschluß, wurden oben besprochen. Meist ist beim Meteorismus jedoch keine grobe Motilitätsstörung vorhanden, sondern wir müssen eine andere Einstellung des Tonus der Darmmuskulatur mit einem Nachlassen ihres Spannungszustandes, wohlbedingt als Alterserscheinung durch feine, vorläufig noch nicht erfaßbare strukturelle Veränderung der einzelnen Muskelfasern, evtl. verknüpft mit einer Herabsetzung der Resorptionsfähigkeit für Gase, als Ursache annehmen. Der von Strasburger für diesen Zustand vorgeschlagene Ausdruck einer Darmatonie will diese Spannungsabnahme besonders unterstreichen, doch sagt er wohl zuviel, da die motorische Funktion im übrigen meist nicht auffällig gestört ist; Obstipation mäßigen Grades kann allerdings gleichzeitig vorhanden sein. Bei Schlaffheit der Bauchdecken kann der Gasgehalt solcher Därme und die Auftreibung des Leibes besonders hohe Grade annehmen. Ein tage- und wochenlang anhaltender Meteorismus hystericus kann bedingt sein durch eine Dauerkontraktion des Zwerchfells bei gleichzeitiger Entspannung der Bauchmuskeln [Trousseau[3])] oder ähnlich wie beim „Tympanismus vagotonicus“ [Baillint[4])] durch lokale Spasmen des Darmes mit darüberbefindlichen Gasansammlungen. Der reflektorische Meteorismus nach Netzeinklemmungen, leichten Bauchverletzungen [Heinecke[5])] und aseptischen Laparotomien [Ohlshausen[6])] oder ähnliche Erscheinungen bei Tabes und Apoplexien müssen als nervös bedingt, als Effekt zu starker sympathicotroper oder herabgesetzter vagotroper Reizung aufgefaßt werden. Starke Auftreibung des Darmes im Anschluß an Typhus und Ruhr [Sik[7])] zeigen den Übergang zu den paralytischen Ileusformen durch Bakteriengifte.

VI. Die Insuffizienz der Vavula Bauhini

ist am sichersten erkennbar durch eine Füllung des Ileums auf rückläufigem Wege durch einen Kontrasteinlauf, sie kommt auch unter ganz normalen Verhältnissen manchmal vor und ist durch Atropin momentan zu erzeugen [Katsch[8])] infolge eines dann eintretenden Tonusnachlasses des Sphincter ileocoecalis. Bei organischen Veränderungen mit geschwürigen und schrumpfenden Prozessen der Klappe selbst (Tuberkulose, Dysenterie, Carcinom), bei abnormer Rückstauung von Darminhalt infolge schwerer Obstipation (Singer und Holzknecht, Diet-

[1]) Kobert, R.: Beiträge zur Kenntnis der vegetabilen Hämagglutinine. Berlin 1913.
[2]) Brunzel: Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 145, S. 1. 1918.
[3]) Trousseau: Zit. Dtsch. med. Wochenschr. 1884, S. 717.
[4]) Baillint: Berlin. klin. Wochenschr. 1917, S. 425.
[5]) Heinecke: Arch. f. klin. Chir. Bd. 83.
[6]) Ohlshausen: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 14.
[7]) Sik: Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 33.
[8]) Katsch: Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 21, S. 159.

LEN) sowie bei mechanischen Dickdarmstenosen und bei Verziehungen durch Adhäsionen der Ileocöcalgegend ist ein häufiger Befund der Schlußunfähigkeit verständlich [ASSMANN[1])].

VII. Störungen der Defäkation.

Es ist bereits berichtet von der wichtigen proktogenen Obstipation. Ein Spasmus des Sphincter ani internus und externus ist meist verursacht durch lokale Reizzustände des Mastdarmes (Proctitis, Fissuren, Pruritus, entzündete Hämorrhoiden). Es kommt selten ohne lokale Erkrankung bei Neurasthenikern zu schmerzhaften Spasmen dieser Schließmuskeln, Beziehungen zur Sexualsphäre können dabei manchmal vorliegen [BOAS, v. NOORDEN, ELSNER[2]), FULD[3])]. Noch seltener sind rectale Krisen bei Tabes dorsalis.

Lähmungen des Sphincter ani kommen selten vor nach schweren Infektionskrankheiten wohl durch Einwirkung der Toxine auf den Muskel selbst bedingt bei Diphtherie (BOAS), Influenza (v. NOORDEN), Bacillendysenterie und Cholera. Über das Zustandekommen der Lähmungen der Sphincteren und des Defäkationsaktes durch Schädigungen des Zentralnervensystems und der nervösen Leitungen überhaupt ist nachzulesen im gleichen Handbuch unter „Defäkation".

VIII. Die Pathologie der Bewegungsvorgänge der extrahepatischen Gallenwege.

Eine direkte Beobachtung krankhafter Bewegungszustände an den Gallenwegen war bis vor kurzem überhaupt nicht möglich, seit Einführung der röntgenologischen Darstellung der Gallenblase durch intravenös und peroral gegebenes Tetrajod- oder Tetrabromphenolphthalein durch GRAHAM[4]) bieten sich wenigstens an der Gallenblase wohl gewisse, aber nicht sehr ausgedehnte Möglichkeiten einer solchen. Zur genaueren Klärung der komplizierten Verhältnisse in den Betriebsstörungen der Motilität der extrahepatischen Gallenwege bleiben wir jedoch noch auf indirekte Untersuchungen mit der Duodenalsonde am Menschen, auf die Röntgenologie des gesamten Magendarmtraktes bei Gallensteinkranken und auf zweckentsprechend angelegte Tierexperimente angewiesen, nur zum Teil aus Analogieschlüssen ein möglichst genaues Bild der Bewegungsvorgänge an den Gallenwegen zu erhalten. Diese Erkenntnisse erscheinen der heutigen Klinik wichtiger, denn die moderne Lehre der Gallensteinbildung, die im wesentlichen sich aufbaut auf den klassischen Arbeiten NAUNYNS[5]), ASCHOFFS und BACMEISTERS[6]), unterstützt durch die kolloidchemischen Untersuchungen von LICHTWITZ[7]) und SCHADE[8]) um die des Lipoidstoffwechsels durch CHAUFFARD[9]) und seine Schule enthält als wesentlichsten Faktor in der Reihe der Entstehungsbedingungen neben der Infektion, Anreicherung und erleichterten Ausfällbarkeit des Cholesterins und der Kalksalze in der Galle die Stauung. In seiner „Klinik der Cholelithiasis" vertritt NAUNYN mit aller Schärfe den Satz,

[1]) ASSMANN: Die Röntgendiagnostik bei inneren Erkrankungen. Leipzig 1924.
[2]) ELSNER: Münch. med. Wochenschr. 1922, S. 399 u. 1413.
[3]) FULD: Münch. med. Wochenschr. 1922, S. 1159.
[4]) GRAHAM u. COLE: Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 82, Nr. 8, S. 613. 1924.
[5]) NAUNYN: Klinik der Cholelithiasis. Leipzig 1892. Die Gallensteine, ihre Entstehung und ihr Bau. Jena: Fischer 1921.
[6]) ASCHOFF u. BACMEISTER: Die Cholelithiasis. Jena 1909.
[7]) LICHTWITZ: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1907.
[8]) SCHADE: Die physikalische Chemie in der inneren Medizin. Dresden: Steinkopf 1921.
[9]) CHAUFFARD u. GRIGAUT: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 25, S. 11. 1911.

daß diese Stauung der Galle die einzig sichergestellte Ursache in der Steingenese sei, neben der als zweite ebenso wichtige die bakterielle Entzündung als Erreger des steinbildenden Katarrhs im Ausbau der alten Lehre Meckel v. Hemsbachs von ihm angesehen wird. Wenig Sicheres war über die eigentliche Entstehung dieser so wichtigen Stauung bekannt. Druck durch einengende Kleidungsstücke oder den hochgraviden Uterus ist da die meistgenannte, von außen auf die Gallenwege einwirkende Ursache. Erst die Untersuchungen der letzten Jahre, die für Entstehung dieses wichtigen Faktors der Krankheitsgenese an den extrahepatischen Gallenwegen auch das physiologische Geschehen an ihnen selbst unter normalen und abnormen Verhältnissen zu studieren versuchten, haben hier einiges Licht gebracht. Die Klinik fängt jetzt an, in der Funktion der Gallenwege selbst und in ihren Störungen ein wesentliches Moment der Krankheitserscheinungen an ihnen zu erblicken.

Die von den Leberzellen sezernierte Galle wird in den großen Gallenwegen und besonders der Gallenblase durch ein je nach den physiologischen Bedürfnissen als Reservoir oder Expulsionsapparat arbeitendes Kanalsystem geleitet, in dessen Wand die glatte Muskulatur an verschiedenen Stellen deutlich gehäuft vorhanden ist. Die wesentlichste Entdeckung an dieser: verdanken wir Oddi[1]) der im Jahre 1887 auf Grund von Macerationspräparaten und Schnitten von der Mündung des Ductus choledochus in das Duodenum durch die Papilla vateri einen ausgeprägten Sphinctermuskelapparat beschrieb.

Der Ductus hepaticus und der Ductus cysticus entbehren so gut wie ganz der Muskelfasern [Hendrikson[2]), Aschoff, Berg[3])]. Im Ductus choledochus sind sie reichlicher vorhanden. Eine stärkere und kompliziertere Entwicklung derselben besteht an der Gallenblase und an ihrem Halse, dem oberen Ductus cysticus und dem Mündungsteil des Choledochus.

Berg, der durch Präparation der menschlichen Gallenblase nach Permann ein besonders klares Bild ihres Aufbaues bekam, unterscheidet schärfer wie bisher in der Vesica fellea den Fundus (Boden), Corpus (Körper), Trichterteil (Infundibulum) und Hals (Collum). Er beschreibt ebenso wie Aschoff am Blasenkörper und Boden unter der Mucosa eine aus zahlreichen, an Größe etwas wechselnden longitudinalen und zirkulär durcheinander ziehenden, netzförmig sich kreuzenden Bündeln gebildete Muskelschicht, die in kontrahiertem Zustande etwa 0,5 mm dick sein kann. Im Trichterteil der Blase findet eine deutliche Zunahme der zirkulären Fasern statt, im Collumteil wird dies noch markanter. Im Halsteil erscheinen in der Tiefe vorwiegend diese ringförmigen, mehr außen die longitudinalen Fasern, alle sind im Ductus cysticus bereits mehr zwischen Bindegewebszügen der Fibrosa ausgestreut, aber immerhin im oberen Gebiet der Valvula Heisteri, an den von Berg sog. oberen 3 Collumklappen noch sehr reichlich entwickelt (Hendrikson). Lütkens[4]) beschreibt aus Aschoffs Institut auch in der Gallenblase die Zunahme der zirkulären Muskelbündel nach dem Cysticus zu, die ihren Höhepunkt findet in einer ausgesprochenen Anhäufung von Muskulatur am Übergang des Collum in den Cysticus. Aus dieser in der überwiegenden Mehrzahl gefundenen Beobachtung folgert er das Vorhandensein eines Collum-Cysticus-Sphincters, der das Eindickungssystem der Gallenwege gegen das Leitungssystem abschließt. Elastische Fasern sind an dieser Stelle ebenfalls besonders reichlich vorhanden. In den Heisterschen Falten finden sich (Mac Allister, Hendrikson) auch Muskelfasern, und zwar gehen die querverlaufenden Muskeln direkt in die Falten über, von den Längsmuskelbündeln laufen einige rechtwinklig in die Falten hinein. Sie dienen dadurch evtl. als Dilatatoren.

Gleichsam als Antagonist dieser Blasenmuskulatur befindet sich am Choledochusende der von Oddi zuerst beschriebene Schließmuskel. Dieser Sphincter ist durch Bindegewebe von der Darmmuskelwand getrennt und nur durch dünne Muskelfasern mit ihr zusammenhängend. Er besteht nicht nur aus Ringmuskeln, auch viele längs und schräg verlaufende, in verschiedenster Richtung durcheinander geflochtene Fasern sind in ihm, allerdings nicht so zahlreich wie Ringmuskeln, vorhanden [Oddi, Helly[5]), Hendrikson]. Aufwärts am Choledochus lassen sich 1—2 cm weit beim Menschen, vorwiegend als Längsfasern diese dicken Muskelmassen verfolgen, ihre Längsausdehnung ist eine ganz beträchtliche. Auch der Ductus pancreaticus ist ein Stück hinauf von Muskelfasern eingeschlossen, und zwar an der gemeinsamen Mündung beider Gänge so, daß beim Querschnitt in entsprechender Höhe

[1]) Oddi, R.: Arch. ital. di biol. Bd. 8, S. 317. 1887.
[2]) Hendrikson: Anat. Anzeig. 1900, S. 197.
[3]) Berg: Nord. med. Arkiv Bd. 50, S. 50, H. 3.
[4]) Lütkens: Aufbau und Funktion der hepatischen Gallenwege. Leipzig: Vogel 1926.
[5]) Helly: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 54.

die Muskulatur in Form einer 8 beide Gänge zu umschließen scheint. An der gemeinsamen Mündung ist an der Vereinigung beider ein gemeinsamer Schließmuskel, hauptsächlich aus Ringfasern bestehend, gebildet. Dieser Ringmuskel am untersten Choledochus und in der Papilla Vateri tritt auf allen Beschreibungen und Abbildungen als etwas isolierte Bildung deutlich hervor.

Die Gallenblase mit ihrem Hals, das Gebiet des Collum-Cysticus-Sphincters, der obere Ductus cysticus und das Mündungsgebiet des Ductus Choledochus sind also die mit glatter Muskulatur stärker ausgestatteten Teile der biliären Gänge, sie sind dementsprechend wohl auch die für Bewegungsvorgänge funktionell wichtigsten Gebiete. Die Schleimhaut der Gallenwege enthält vereinzelt im Collum der Gallenblase, im Ductus cysticus, stärker im Ductus hepaticus und choledochus alveolär gebaute Drüsen. Die Nerven, welche die Gallenwege und Leber versorgen, stammen, wie auch bei den anderen visceralen Organen, aus den beiden Komponenten des visceralen Nervensystems vom Vagus und Sympathicus.

Sie vereinigen sich zum Plexus hepaticus, der in Form eines engmaschigen Netzes die Gallenausführungsgänge, Arteria hepatica und Pfortader umspinnt. In dieses Geflecht sind wiederum kleine Ganglienknötchen mit Gruppen von Ganglienzellen eingelagert. Vor allem finden sich auch solche in der eigentlichen Wand der Gallengänge (Oddi und Rosciano, Dogiel, Aschoff). In der Gallenblase und an den Gallenwegen existiert nach jenen ein stark entwickeltes, intramurales System von Ganglienzellen und nervösem Plexus, die wahrscheinlich auch bis zu einem gewissen Grade selbständig den Regulationsmechanismus der Bewegung, Schleimsekretion und Flüssigkeitsresorption beherrschen können, im übrigen aber durchaus den Impulsen des großen vegetativen Nervensystems unterworfen sind.

Die Größe, Gestalt und Lagerung der Gallenblase in ihrem Leberbett kann besonders nach den Untersuchungen Bergs sehr wechselnd sein. Ebenso ist der Übergang vom Trichterteil in den Halsteil und Ductus cysticus, sowie der Verlauf des Ductus cysticus großen Schwankungen unterworfen, die interessante Übergangsmöglichkeiten zum Pathologischen zeigen.

Die physiologische Aufgabe der Gallenwege ist im wesentlichen eine doppelte: 1. Eindickung der anscheinend ziemlich kontinuierlich fließenden Lebergalle (täglich 500—1100 ccm, Tigerstaedt) zu einer stärker konzentrierten, auf das 8—10fache nach Hammarsten, Rous, Peyton und Mac Master[1]) als Reserve für ihre physiologischen Aufgaben im Darm bereitliegenden. Schoendube und Kalk[2]) finden bei Duodenalsondierungen mittels der Pituitrinentleerung der Gallenblase noch stärkere Eindickung auf das 18fache der Lebergalle bei Bilirubinmengenbestimmungen, bei pathologischen Stauungsgallenblasen sehen sie noch viel höhere Konzentrationen. Diese Einengung findet im wesentlichen in der Gallenblase statt, in sehr geringem Grade auch in den großen Gallenwegen. Unter pathologischen Verhältnissen — nach Entfernung der Gallenblase oder Ausfall derselben — ist die Resorption durch den Ductus choledochus und Ductus hepaticus zuweilen eine stärkere (Rost[3]). Zunahme der Bilirubinwerte auf das 3—5fache gegenüber der normalen Lebergalle lassen sich bei Cysticusverschluß durch Stein oder nach operativer Entfernung der Gallenblase auch durch Duodenalsondierung feststellen. Der normale Tonus des Oddischen Schließmuskels ist 675 mm Wasser äquivalent, der Sekretionsdruck der Galle nach Friedländer und Heydenheim höchstens 200 mm Wasser. Auffüllung der Gallenblase durch den engen Ductus cysticus während der Nüchternheit ist also die Folge der Stauung durch den dann stets gefundenen Verschluß des Sphincterapparates an der Choledochusmündung (Bruno und Klodnitzki, Rost, Klee und Kluepfel[4]), Judd und Mann).

Zweite Aufgabe der Gallenwege ist die Hinausbeförderung der konzentrierten Blasengalle und nötigenfalls auch von nichteingedickter Lebergalle auf die physiologischen, vom Dünndarm her auf dem Blut- oder Nervenwege angreifenden

[1]) Rous, Peyton u. Mac Master: Journ. of exp. med. Bd. 34, Nr. 21, S. 1.
[2]) Schoendube u. Kalk: Med. Klin. 1925, Nr. 52.
[3]) Rost: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 33, H. 4. 1921.
[4]) Klee u. Kluepfel: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 27. 1914.

Reize. Als solche dienen die Produkte der Eiweißverdauung, wie Peptone, nicht Eiweiß an und für sich, Fette, besonders Olivenöl und Eigelb. An Duodenalfistelhunden ließen sich durch diese Reize stets schußweise Entleerungen aus der Papilla vateri auslösen (Bruno und Klodnitzki, Rost, Klee und Kluepfel); daß gleichzeitig eine Entleerungskontraktion der Gallenblase stattfindet, sah Doyon[1]) als erster durch Registrierung eines intravesikalen Druckanstieges nach Einführung eines kleinen Ballons in die Gallenblase durch Pepton, Ellinger[2]) durch direkte Beobachtung der Gallenblasenbewegung nach intravenöser Peptoninjektion. Der Ausbau dieses Peptongallenblasenentleerungsreflexes am Menschen mittels der Duodenalsonde zu einer brauchbaren klinischen Methode für Untersuchungen der Blasen und Lebergalle durch Stepp[3]) — bald darauf zeigte Lyon, daß auch mittels 25proz. Magnesiumsulfatlösung die gleichen Entleerungen möglich waren — hat diesen Vorgang dem ärztlichen Wissen geläufiger gemacht. — Die Zweifel (Retzlaff, Krohn, Reiss und Radion u. a.), ob wirklich der Gallenblaseninhalt bei dieser Form der Duodenalsondierung zur Entleerung käme und nicht eine stärker von der Leber sezernierte Galle, wurden durch exakte, auch mit Farblösungsinjektion in die Gallenblase durchgeführte Versuche von Stepp und Duettmann[4]) beseitigt.

Als starken Entleerer der Gallenblase kennt jetzt die Klinik auch das Extrakt der Hypophyse, am wirksamsten in der Form des Pituitrins (Parke, Davis u. Co.). Diese von Kalk und Schoendube[5]) festgestellte Pituitrinkontraktion der Gallenwege fördert normalerweise nach einer Zeitspanne von 15—20 Minuten, die der ersten sympathikotropen Phase der Wirkung der Hypophysenextrakte entspricht, in der dann einsetzenden zweiten, vegotrop verlaufenden Phase, in der wir Steigerung der Bewegungsvorgänge im ganzen Magendarmtrakt zu sehen gewohnt sind, eine auffallend hochkonzentrierte Blasengalle zum Duodenum heraus. Röntgenologisch ließ sich gleichzeitig meist eine erhebliche Verkleinerung der mit Tetrajod-Phenolphthalein dargestellten Gallenblase feststellen. Fehlt eine Auffüllung der Gallenblase durch starke Herabsetzung der Lebersekretion, wie auf dem Höhepunkte der Krankheit des sog. Ikterus simplex, so fällt naturgemäß die Pituitrinentleerung der Gallenblase aus. Bloße Ansaugung durch die Peristaltik des Darmes z. B. kann die Gallenblase nicht entleeren, das zeigen Aschoffs[6]) vergebliche Versuche, durch noch so starke Ansaugung im Gallengangsystem Galle auch im dünnflüssigen Zustand aus der Gallenblase zu erhalten. Eine aktive Kontraktion der Gallenblase muß mitwirksam sein.

Als Entleerungsvorgang der Gallenwege haben wir unter normalen Verhältnissen ein koordiniertes Spiel vor uns, das sich zusammensetzt aus einer überwiegend tonischen Kontraktion der Gallenblase, die begleitet sein kann von schwach entwickelten, im Halsteil peristaltisch ablaufenden Kontraktionswellen derselben, und einer gleichzeitigen Öffnung im Sphinctergebiete Oddis.

Ausgedehnte Untersuchungen über die Beeinflussung der Bewegungsvorgänge an den Gallenwegen unter normalen und abnormen Verhältnissen wurden in Fortführung der Arbeiten der Franzosen Doyon, Courtade und Guyon[7]), der Engländer Bainbridge und Dale[8]) und des Wieners Reach[9]) vom Verfasser

[1]) Doyon: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. Bd. 5, H. 19. 1896.
[2]) Ellinger: Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 2. 1902.
[3]) Stepp: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 89. 1920.
[4]) Stepp u. Duettmann: Klin. Wochenschr. 1923, S. 1587.
[5]) Kalk u. Schoendube: Klin. Wochenschr. 1924, S. 47.
[6]) Aschoff: Vorträge zur Pathologie, S. 182. Jena: Fischer 1925.
[7]) Courtade u. Guyon: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Paris, S. 399. 1906.
[8]) Baimbridge u. Dale: Journ. of physiol. Bd. 33, S. 133. 1905.
[9]) Reach: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 85, H. 3. 1919.

in einer größeren Reihe von Tierexperimenten angestellt, die sämtlich bei eröffnetem Bauch unter möglichst weitgehender Freilegung des gesamten extrahepatischen Gallenapparates durchgeführt wurden und an den Versuchstieren (Katzen, Kaninchen, Meerschweinchen) im Gegensatz zum Menschen vor allem das Mündungsgebiet des Choledochus gut übersichtlich zeigten.

Diese Partie, die nicht vom Pankreas bedeckt ist, tritt dort an dem oberen Teil des Zwölffingerdarmes als länglich ovale, etwas blasse und erhabene Partie deutlich hervor. In die Kuppe der Gallenblase wurde mittels Tabaksbeutelnaht ein einfaches dünnes Glasrohr eingepflanzt, so daß an der Höhe des Gallenanstieges Kontraktion, Erschlaffung und auch Entleerung der Gallenblase sichtbar wurden. Wurde in die Mitte des Ductus choledochus unter Schonung von Nerven und Gefäßen eine dünne Kanüle eingebunden, die in Verbindung mit einer MARIOTEschen Flasche stand, so war aus der dort kontrollierbaren, stets unter gleichem Druck abfließenden Flüssigkeitsmenge in der Minute auf die Weite und Durchlässigkeit des Sphinctergebietes zu schließen. Wurde der Vagus am Hals schwach faradisch oder pharmakologisch durch kleine Pilocarpinmengen ($^1/_2$ cg intravenös) gereizt, so sah man Kontraktionen der Gallenblase mit Entleerung und Verkleinerung derselben, bisweilen auch deutlich ablaufende peristaltikartige Kontraktionswellen, geringe Erweiterung des Choledochus, deutliche Eröffnung mit lebhaftem Peristaltikspiel wie am Antrum pylori des Magens in der vorher deutlich geschlossenen Portio duodenalis choledochi des ODDIschen Sphincters. Der Erfolg ist schnelle Expulsion der Galle. Wurde dagegen der Vagus stark faradisch gereizt oder pharmakologisch durch $1-1^1/_2$ cg Pilocarpin, so setzte eine Motilitätssteigerung an der Portio duodenalis des Choledochus ein mit totalem oder partiellem Spasmus in ihrer oberen oder unteren Hälfte derselben. Dabei trat eine Abflußhemmung der Galle ein, die auch beim Durchflußexperiment deutlich feststellbar wurde, Erweiterung und Stauung im mittleren und oberen Choledochus und langsame Erweiterung der Gallenblase mit sofortigem starkem Druckanstieg in derselben gut erkennbar an dem in die Gallenblasenkuppe eingeführten Steigrohr. Vaguslähmung durch Atropin machte Erschlaffung der Gallenmuskulatur mit Tonusabnahme, prompt ablesbar im Steigrohr in der Gallenblase, und Erweiterung der oberen Partie der Portio duodenalis des ODDIschen Sphincters, aber trotzdem Abflußhemmung durch Kontraktion eines auch aus anderen Gründen anzunehmenden, mit isoliertem Spiel arbeitenden Sphincterringes im vordersten Teile der Papilla vateri.

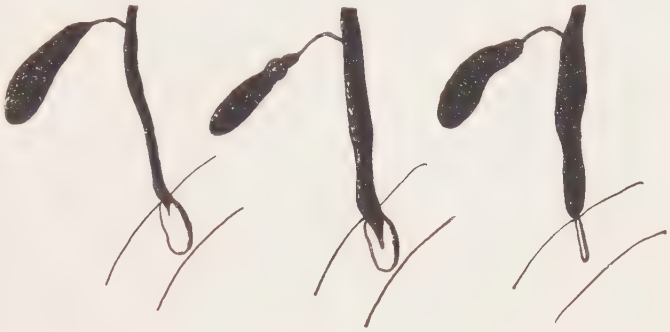


Abb. 127. Abb. 128. Abb. 129.

Abb. 127. Normale Gallenwege eines Kaninchens. Verkleinert auf $^2/_3$ natürl. Größe. Sehr selten geringe Kontraktion der Portio duodenalis, sichtbar alle 2—3 Minuten einmal.

Abb. 128. Leichte Vagusreizung, faradische oder mit 0,5 cg Pilocarpin: Verengerung der Gallenblase etwa auf die Hälfte mit 2 Kontraktionsringen in der Collumpartie derselben, mäßige Erweiterung des Ductus choledochus im ganzen, besonders auch der Portio duodenalis mit hier weiter durchschimmernder Gallenfüllung. Die hier nicht gezeichnete lebhafte Peristaltik an der Portio duodenalis spielt sich ab wie auf Abb. 130 b u. a, aber in schnellem Wechsel mit weiter Eröffnung des Duodenalteils dazwischen.

Abb. 129. Starke Vagusreizung faradisch oder Pilocarpin 0,5+1 cg. Totaler duodenaler Portiospasmus des Choledochus mit Verengerung und Verkürzung. Starke Erweiterung des oberen und mittleren Ductus choledochus und beginnende der Gallenblase.

Bei Sympathicusreizung verhält sich dieser Sphincterring in der Papilla vateri anscheinend auch wie der Pylorus des Magens [ELLIOT[1]), KLEE[2])], er verengt sich und hemmt da-

[1]) ELLIOT: Journ. of physiol. Bd. 32, S. 40. 1903.
[2]) KLEE: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 128, S. 204; Bd. 129, S. 275. 1919.

durch den Abfluß unter starker Erweiterung, Erschlaffung und Abblassung des ganzen Gallengangssystems einschließlich des Antrumgebietes des Choledochus, seiner Portio duodenalis. Wir haben also an der Choledochusmündung ein sehr kompliziertes Muskelspiel vor uns, eine obere, sich auf leichten Vagusreiz öffnende und dann mit deutlicher Peristaltik arbeitende, aber auf starken Vagusreiz sich schließende Partie, die dem eigentlichen Choledochus angehört, durch Atropin und Sympathicusreiz völlig erschlafft und als Antrumgebiet oder Portio duodenalis des Oddischen Sphincters bezeichnet wird und einen in der Papilla vateri vorhandenen, etwas isolierten kleineren Ringmuskel, der auf leichten Vagusreiz sich leicht öffnet, durch Atropin- oder Sympathicusreizung sich schließt. Sehr ähnlich wie am Magen, seinem Corpus, seinem Antrum-Pylorigebiet und seinem eigentlichen Pylorusring verhält sich also die nervöse Beeinflussung der Motilität der Gallenwege in dem Gebiet des Oddischen Sphincters. Die Muskulatur des gesamten Oddischen Sphincters dient daher sowohl als Retentions- wie als Expulsionsapparat der Galle im gemeinsamen Zusammenspiel mit den übrigen Gallenwegen besonders der Blase.

Bei völliger Durchschneidung der zuführenden Nerven, des Vagus und Splanchnicus, treten ohne weitere Reize keine abnormen Bewegungsvorgänge auf. Die Schlußfähigkeit des Sphincters bleibt erhalten. Die Steuerung durch die intramuralen Nervenplexus genügt also auch in diesem Organ zu einer weitgehenden Erhaltung der Funktion. Eine Reizung des peripheren Vagus ruft aber dann eine Sturzentleerung der Gallenblase hervor wegen der jetzt nach der Splanchnicusdurchschneidung mangelnden Schließungstendenz des gesamten Sphinctergebietes unter gleichzeitiger Gallenblasenkontraktion.

Abb. 130 b. Abb. 130 a.

Abb. 131 b. Abb. 131 a.

Abb. 130 a und b. a Starke Vagusreizung wie bei Abb. 129, 10 Minuten später. Partieller oberer Portiospasmus am duodenalen Choledochusteil, stärkere Erweiterung des oberen Choledochus und besonders auch der Gallenblase durch Stauung. b Partieller vorderer Portiospasmus im gleichen Stadium.

Abb. 131 a und b. a Atropinwirkung an den Gallenwegen. Portio duodenalis choledochi weit, ihr gallenhaltiger Kanal breit, weit vorgeschoben, besonders bei tiefem Inspirium, Choledochus, Gallenblase weit, schlatf. b Adrenalinwirkung sehr ähnlich Abb. 131 a, auch weites Portio Duodenalisgebiet, 4 Pünktchen dunkelgrüner Galle schimmern dauernd an gleicher Stelle durch die Kanalwand, das spricht gegen gleichzeitigen Abfluß.

(Aus Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 96, Westphal.)

Die tonus- und motilitätssteigernde Wirkung parasympathischer Reizung in den Gallenwegen, die hemmende des Sympathicus konnte Watanabe[1]) durch Versuche an Hunden mit Gallenblasenfisteln und permanenten Fisteln des Ductus choledochus bestätigen, durchPrüfung des Effektes von Acethylcholin, Adrenalin und Atropin. Die gleichen Resultate hatten Winkelstein und Aschner[2]). Bei einer erneuten Untersuchung des komplizierten Muskelspiels im Gebiet des Oddischen Sphincters kam Sakuray[3]) durch Einführung einer Kanüle bis weit in die Portio duodenalis choledochi in der einen Versuchsreihe, in der anderen durch Einpflanzung in die Mitte des Choledochus in ausgedehnten Experimenten an Kaninchen ebenfalls zur Bestätigung der Anschauung des Verfassers von der entgegengesetzten nervösen Steuerung der beiden Muskelgebiete: der vordere kleine Sphincter der Papille wird durch den Sympathicus verengt und durch den Vagus gelähmt, die Portio duodenalis wird durch den Vagus erregt und durch den Sympathicus erschlafft.

Die Entleerung der Gallenwege wird hervorgerufen durch Gallenblasenkontraktion und Erweiterung mit gesteigerter peristaltischer Funktion des ganzen Sphinctergebietes durch einen Vorgang ähnlich dem leichter Vagusreizung. Die nach den Versuchen des Verfassers

[1]) Watanabe: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 40, S. 201. 1924.

[2]) Winkelstein u. Aschner: Americ. journ. of the med. sciences Bd. 168, Nr. 6, S. 812. 1924.

[3]) Sakuray: From the proceedings of the imperial. academy Bd. 2, Nr. 4. 1926. (Japan.)

am Übergang von Gallenblase zum Cysticus für wahrscheinlich gehaltene sphincterartige Funktion der Muskulatur mit Kontraktionsneigung bei starker Vagusreizung wurde durch die anatomischen Untersuchungen Lütkens weitgehend sichergestellt.

Die Entleerung wird unterstützt: erstens durch einen sehr deutlichen Einfluß der Atmung auf die Gallenexpulsion. Der auf die Leber bei der Zwerchfellkontraktion ausgeübte Druck preßt bei jedem Inspirium ihre Gallengänge etwas aus, und außerdem läßt das Herabdrücken der Leber gegen die Baucheingeweide bei jedem Inspirium eine starke Druckerhöhung in der Gallenblase selbst bei weit eröffnetem Abdomen erkennen. Die von Hofbauer[1]) bereits betonte Bedeutung einer ungehinderten kräftigen und energischen Zwerchfelltätigkeit für die Gallenexpulsion als Unterstützungsmoment derselben erscheint so deutlicher. Zweitens wird die Entleerung unterstützt durch lebhafte Darmperistaltik, eine anregende Tätigkeit derselben auf die Expulsionstätigkeit des Sphinctergebietes, bisweilen auch eine Art Ausgemolkenwerden desselben durch intensive, im Duodenum ablaufende Kontraktionen wurde gesehen. Drittens wurde durch mittelstarke Wärmewirkung eine leichte Anregung der Gallenexpulsion im Sphinctergebiet erzielt, Druckanstiege der Gallenblase ließen sich dabei nur selten konstatieren. Als unterstützender Faktor für eine ungehemmte Expulsion des Sphinctergebietes ist noch eine Windkesselwirkung des prallgefüllten mittleren und oberen Ductus choledochus und des Ductus hepaticus zu betrachten, wie sie durch Kontraktionen der Gallenblase und bei tiefer Inspiration durch den Druck des absteigenden Zwerchfelles hervorgerufen wurde.

Die *Entleerung der Gallenwege wird daher verzögert und gehemmt* erstens durch Hyperfunktion der Muskulatur der Portio duodenalis mit dauernder stark tonischer Kontraktion dieses Muskelgebietes unter Zurücktreten der Peristaltik, gesteigert bis zum totalen oder partiellen vorderen oder hinteren, mit hochgradiger Verschmälerung und Verkürzung des Sphinctergebietes — und zwar seines Antrumteiles — einhergehendem Spasmus bei starker Vagusreizung. So entsteht Rückstauung der unter Vagusreizung auch stärker von der Leber sezernierten Galle [Eiger[2])] im oberen und mittleren Choledochus und vor allem in der Gallenblase. Die gleichzeitigen Kontraktionen der Muskulatur der Vesica fellea werden zu frustranen, ihr Innendruck steigt sehr. Es kann so die *hypertonische Stauungsgallenblase* entstehen, bei der hypertonische Abflußhemmung der Gallenwege durch Kontraktionen und Spasmen der Portio duodenalis choledochi eintritt. Auf dem Reflexwege konnte durch Schmerz oder nach Unterbindung am mittleren Choledochus eine solche Dauerkontraktion der Portio duodenalis ebenfalls erzielt werden. Ebenso bewirkten in den Ductus choledochus eingeschobene kleine Steinchen durch einen Fremdkörperreiz unter ganz leichter vagaler Reizung etwa durch $^1/_2$ cg Pilocarpin schon totale Kontraktionen des Antrumteiles, die auch durch Morphin, das ja bekanntlich am Magen [Magnus[3])] auch Antrumspasmen hervorruft, in ähnlicher Weise erzeugt werden konnten.

Zweitens wird die Entleerung der Gallenwege verzögert und gehemmt durch Hypofunktion der Muskulatur der Gallenwege infolge von sympathicotroper Reizung oder vagaler Lähmung (Atropin) mit Tonuslähmung der Portio duodenalis choledochi, mit Erweiterung dieses Antrumteiles des Sphincters und anscheinend dabei oft geschlossenem vorderem Sphincterring in der Papille. Die Hypo- oder *atonische Stauungsgallenblase* könnte so durch allgemein herabgesetzte Funktion der Muskulatur der Gallenwege entstehen.

Die Möglichkeit, aus so experimentell Gefundenem Schlüsse zu ziehen auf die Klinik und die Pathologie der Gallenwege, ergab sich erstens durch exakte Untersuchungen der Gallensteinkranken, besonders während des Schmerzanfalles, zweitens durch pharmakologische Prüfung der Gallenwege dieser Erkrankten, durch Reizung des vegetativen Nervensystems.—

[1]) Hofbauer: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 34, S. 583. 1912.
[2]) Eiger: Zeitschr. f. Biol. Bd. 66. 1916.
[3]) Magnus: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 115, S. 316. 1906.

Röntgenuntersuchungen am Magen und Darm während des Gallensteinanfalles [Schlesinger, Luedin[1]), Holzknecht und Luger[2]), Smidt[3]), Westphal] zeigen, daß während des Gallensteinanfalles fast immer starke Motilitätssteigerung am Magen von einfacher Magenhyperperistaltik in vielen Fällen gesteigert bis zum Antrumspasmus, bisweilen Magensperren, breite Kontraktionen in der Gegend des Isthmus ventriculi Aschoffs und in seltenen Fällen totale Antrumspasmen auftreten. Gleichzeitig ergab sich oft der Eindruck sehr gesteigerter Peristaltik am Dünndarm und sehr intensiver Haustrierung des Dickdarmschattens mit gleichzeitiger Obstipation, Bilder, die insgesamt als Ausdruck einer starken, auf den gesamten Magendarmtrakt während des Gallensteinanfalles wirksamen vagotropen Reizung aufgefaßt werden müssen. Im Gegensatz dazu fanden sich nur wenige Male Mägen mit totalem Pylorusschluß, einem Fehlen jeder Peristaltik und auch der Magensaftsekretion, das lange Stunden anhielt, um später wieder einem völlig normalen Bilde zu weichen, ein Zustand, der nur durch das Umgekehrte, starke sympathikotrope Reizung, zu erklären ist.

Diese Vorgänge, von v. Bergmann als viscero-visceraler Reflex von den Gallenwegen ausgehend bezeichnet, sind in Parallele zu setzen zu den viscerosensiblen und visceromotorischen Reflexen, die durch Head und Mackenzie uns geläufig geworden sind und sich bei Gallenblasenattaken sehr ausgesprochen im rechten Oberbauch im Gebiet des 8. und 10. Dorsalsegmentes finden. Häufiger konnte auch tiefer, etwa 2 Querfinger rechts neben dem 2. Lendenwirbel, eine 3—5-Markstück große, spontan schmerzempfindliche und auch druckempfindliche Stelle bei solchen Schmerzattaken nachgewiesen werden, die infolge vergleichender Untersuchungen dieses Schmerzpunktes mit dem Röntgenbilde auf einen Spasmus des Sphinctergebietes des Choledochus bezogen wird (Westphal). Der bekannte, in die rechte Schulter und in den Nacken ausstrahlende Reflex, der durch Sympathicusbahnen vom Ganglion coeliacum über Ganglion phrenicum und Phrenicus in das Gebiet des 3. bis 6. rechten Cervicalnerven zieht, konnte auch in abortiver Form sehr oft durch eine deutliche *Druck- und Klopfempfindlichkeit des Phrenicus* an der rechten Halsseite in schmerzfreien Stadien nachgewiesen werden, ein differentialdiagnostisch brauchbares Moment. Bei tiefer Inspiration mit seitlich linksgelegtem Halse tritt oft gleichzeitig ein Spontanschmerz auf, ein Lasègue des Phreniscus. Dem visceromotorischen Reflex, bekannt in der Bauchdeckenspannung, ist ein selten auftretender, visceromotorischer Reflex mit Stillstellung des Zwerchfelles, auch wohl verlaufend über das Ganglion phrenicum, an die Seite zu stellen. Alle, sowohl die viscerovisceralen wie die viscerosensiblen, wie die visceromotorischen Reflexe zeigen, daß während des Schmerzanfalles eine intensive Steigerung des Geschehens im vegetativen Nervensystem in der Nachbarschaft der Gallenwege eintritt.

Wir müssen daher an dem Ursprungsort dieser Reize die gleiche Steigerung nervöser Einflüsse erwarten, die sich in Analogie zu denen am Gastrointestinaltrakt meist als parasympathisch hervorgerufene Motilitätssteigerung und Muskelspasmen ohne Zwang verstehen lassen. Seltener werden sich, entsprechend den Bildern sympathischer Reizung am Magen auch an den Gallenwegen gleiche Motilitätslähmungen einstellen.

In gleicher Weise wirkt die *pharmakologische Prüfung des Witte-Peptonreflexes* klärend. Gibt man nach Eintritt des Abflusses von Blasengalle aus der Gallenblase den Patienten intravenös eine kleine Menge (0,6—0,8 cg) Pilocarpin, so tritt normalerweise eine etwas intensivere schußweiße Entleerung vor dunkler Blasengalle ein infolge stärkerer Gallenblasenkontraktion. Bei Gallenblasenkranken, Cholecystiden, Steinblasen usw. trat sehr oft im Gegensatz zu, schnelleren Entleerung zu Anfang eine längerdauernde Pause von 3—5, bis 10, ja 17 Minuten ein mit völligem Sistieren des Gallenabflusses, die dann von einer sehr starken und energischen, schußweisen Entleerung dunkler Galle gefolgt war. Dieses Sistieren wurde aufgefaßt als Erfolg einer sehr starken vagalen Reizung bei

[1]) Luedin: Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1919, Nr. 38.
[2]) Holzknecht u. Luger: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 26. 1913.
[3]) Smidt: Arch. f. klin. Chir. Bd. 117, S. 3.

Patienten von besonderer Reizbarkeit im Gebiete des Oddischen Sphincters, bei denen dann entsprechend dem Effekt stärkerer Vagusreizung im Tierexperiment an Stelle einer gesteigerten Peristaltiktätigkeit dieses Muskelgebietes ein Krampfverschluß desselben unter der Pilocarpingabe eintrat. Außer bei erkrankten Gallenwegen fand sich diese initiale Abflußhemmung unter Pilocarpinreizung interessanterweise auch oft, nicht immer, während der Gravidität, auch schon in den ersten Monaten derselben, wo keine mechanische Kompression der Gallenwege irgendwie durch den Uterus erzeugt sein konnte, während der Menstruation und bei einigen vegetativ stark stigmatisierten Menschen. Beim Pituitrinversuch fanden Kalk und Schoendube[1]), daß bei den gleichen Zuständen oftmals als Ausdruck erhöhter vagaler Reizbarkeit die Entleerungskontraktion der Gallenblase schon nach 10 Minuten, nicht nach 20 Minuten wie beim Normalen, eintrat. Durch Atropin ließ sich bei dieser Funktionsprüfung der Gallenwege fast stets der Peptongalleentleerungsreflex völlig unterbrechen, durch Adrenalin ließ sich, vielleicht wegen der langsameren Wirkung bei intramuskulärer Gabe, kein wesentlicher Effekt erzielen. Sehr interessant war, daß in einigen Fällen durch die Pilocarpininjektion deutliche Schmerzattacken in der Gallenblasengegend ausgelöst wurden, die durch das lähmende Atropin dann prompt beseitigt werden konnten. Wir sehen also, wie auch die pharmakologische Funktionsprüfung der vegetativ nervösen Steuerung der Gallenwege am Menschen zu ähnlichen Resultaten führt wie das Tierexperiment und bei den an den Gallenwegen Erkrankten oftmals eine gesteigerte Erregbarkeit des Oddischen Sphincters hervorzurufen scheint, die zu einer hypertonischen Abflußhemmung führt, während durch Atropin eine hypotonische Gallenstauung erzielt wird. In diesem Zusammenhang erscheinen auch die als auslösende Momente der Gallensteinattacken bekannten rein mechanischen Faktoren, wie Erschütterung beim Bergabgehen, Wagenfahren oder die linke Seitenlage im Schlaf verständlicher. Es bewirken solche rein mechanischen Reize wohl in gleicher Weise Kontraktionsvorgänge, ebenso psychische Einflüsse negativer Art: Ärger, Depression, entsprechend der Schmerzbeobachtung im Tierexperiment, und schließlich die Menstruation, bei der entsprechend der gesteigerten Pilocarpinempfindlichkeit wohl auch gesteigerte Motilitätsvorgänge an den Gallenwegen anzunehmen sind, die zur Auslösung von Koliken oder Entzündungsattacken führen können, so auch die bekannten Diätfehler, wie sehr fette Speisen, die durch lang dauernde Steigerung des Ölentleerungsreflexes der Gallenwege an diesen zu Dauerkontraktionen führen können. —

Neben diesen klinischen Befunden spricht eine Reihe von *pathologisch-anatomischen und in der Chirurgie festgestellten Tatsachen*, ebenfalls für die Bedeutung von Motilitätsstörungen im Betriebsmechanismus der Gallenwege für deren Pathologie. Naunyn und Leichenstern haben schon vor Jahren auf die Wichtigkeit des Schließmuskelgebietes im Oddischen Sphincter bei der Abwanderung der Steine hingewiesen. Kehr allerdings verhält sich der Wichtigkeit dieses Schließmuskels gegenüber recht ablehnend. Doch ein nach Cholecystektomie öfter gefundenes Phänomen, die *Neubildung einer kleinen Gallenblase* [Kehr[2]), Haberer und Clairmont[3]), Stubenrauch, Floerken, Rost[4]) Walzel[5])] weist auch auf diesem Gebiete, vor allem an Hand der sehr eingehenden Tierversuche Rosts, Judd und Manns auf die Wichtigkeit des muskulären Verschlusses der Choledochusmündung hin. Meist tritt nach Cholecystektomie eine Insuffizienz

[1]) Kalk u. Schoendube: Med. Klin. 1925, Nr. 52.
[2]) Kehr: Chirurgie der Gallenwege. Neue dtsch. Chir. Bd. 8.
[3]) Haberer u. Clermont: Arch. f. Chir. Bd. 73, S. 679.
[4]) Rost: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 26. 1913.
[5]) Walzel: Arch. f. klin. Chir. Bd. 115, H. 4. 1921.

des Oddischen Sphincter ein, worauf zum Teil der gute Erfolg der meisten Cholecystektomien beruht. Bleibt diese Insuffizienz aus und kommt es im Gegenteil zu einer intensiveren Dauerkontraktion der Portio duodenalis choledochi, so wird die dann eintretende starke Erweiterung des Choledochus auch oft den Gallenblasenstumpf wieder zu einem kleinen blasenähnlichen Gebilde dehnen. Viele Schmerzrezidive, die nach der Cholecystektomie wieder eintreten, sind neben großen Verwachsungen und Abknickungen, die natürlich ein stenosierendes Moment abgeben können, auf solche Dauerspasmen der Portio duodenalis zurückzuführen.

Schmiedens[1 u. 2]) Verdienst ist es, als Erster den Begriff der *Stauungsgallenblase als Krankheitsbild* ausgestellt zu haben bei Leuten, die an jahrelangen durchaus gallensteinkolikähnlichen Beschwerden litten, ohne daß sich bei der Operation ein anderer Befund bot, wie eine pralle Erweiterung und Muskelhypertrophie der Gallenblase, oft mit Divertikelbildung im Trichter, Abknickung und Verwachsungen des oberen Ductus cysticus mit dem erweiterten Trichter ohne Steinbildung oder Spuren vergangener Entzündungen.

Von Schmieden und Rohde werden diese Abknickungen im Cysticus als eigentliche Ursachen der Entstehung der Gallenstauung aufgefaßt. Solche rein mechanisch gebildeten Wegverlegungen durch topographisch-anatomische Abweichungen des Gallenblasen- und Gallengangaufbaues spielen sicher für die Entstehung der Stauung eine gewisse Rolle, aber sie treten an Bedeutung wohl zurück hinter funktionellen Störungen, und so erscheint es auch an der Hand der Bergschen Beobachtung, daß Druck auf die Kuppe einer normalen Gallenblase am Lebenden oder an der Leiche stärkere Füllung und Verschiebung des Trichters der Gallenblase nach hinten macht mit vermehrter Winkelstellung des Collums zum Trichter, sicher, daß auf diese Art Cysticusknickungen entstehen können, die sekundär sind infolge einer weiter unten entstandenen Stauung der Gallenblase. Daher scheint auch für die Schmiedensche Stauungsgallenblase sehr oft das primäre Moment in Abflußhemmung im Mündungsgebiet des Ductus choledochus zu suchen sein. Ausgedehnte Verlagerung der Gallenblase in die Leber bis zu allseitig umwachsenen Parenchym-Gallenblasen (Kehr, Morgagni), oder eine völlig frei bewegliche Wander- oder Pendelgallenblase [Trew, Krukenberg, Konjetzni[3]), Rohde u. a.], oder Verbreiterung des Ligamentum hepato-duodenale bis auf die Gallenblase nach oben und Colon transversum nach unten mit nachfolgender Abknickung des Ductus cysticus durch Zug des Colons transversum (Konjetzni) sowie ein besonders freiliegender Trichterteil der Gallenblase in einem hohen und breitem Mesenterium (Berg) sind aber einwandfreie, jedoch relativ seltene, rein anatomische Ursachen für Stauungszustände der Gallenblase. Der Druck der normalen Eingeweide auf diese kann wohl kaum zu Kompression und Abflußhemmung führen [Rohde[4])], da die Verschieblichkeit der normalen Eingeweide gegeneinander eine leicht gleitende und sehr große ist.

Das pathologisch-anatomische Bild, das zuerst von Aschoff aufgestellt ist von der nicht entzündlichen Stauungsgallenblase, die beim solitären Cholesterinstein gefunden wird, ist gleich dem der Schmiedenschen Stauungsgallenblase (Rohde) dadurch ausgezeichnet, daß die Blase im ganzen größer ist, ihre Wand makroskopisch dicker ist, die einzelnen Muskelbündel bei mikroskopischer Untersuchung verdickt und an Zahl vermehrt erscheinen als Zeichen vermehrten Innendruckes in der Gallenblase, die Luschkaschen Gänge gedehnt sind, bis zur Serosa ziehen, oft breite Schläuche darstellen mit kolbig-verdickten Enden und bisweilen mit Detritus und abgeschilferten Epithelien angefüllt sind. Aufnahme lipoider Substanzen in diese Epithelien und geringe Vermehrung der Lymphocyten in der Wand sprechen für eine verstärkte Resorption dieser Gallenblasenwand infolge des erhöhten Innendruckes. Ähnliche Befunde erhebt in ausgedehnter und eingehender Weise zum Teil am klinischen, zum Teil in besserer Übersicht der ganzen Gallenwege am pathologisch-anatomischen Material der schwedische Chirurg Berg. Er stellt verschiedene Typen von Stauungsgallenblasen auf, von denen als wichtigste die eine Form (sein Typus I) entsprechend der Aschoffschen Stauungsgallenblase mit Hypertrophie der Muscularis verbunden ist und sehr oft eine Veränderung der Gallenblase am Hals und Trichterteil mit einer Seitenverlagerung des nach oben und vorne gebogenen Collums an eine Seitenwand des Trichters aufweist. Diese Stelle

[1]) Schmieden: Zentralbl. f. Chir. 1920. Nr. 41.
[2]) Schmieden u. Rohde: Arch. f. klin. Chir. Bd. 118, S. 14. 1921.
[3]) Konjetzni: Med. Klin. 1913, Nr. 39.
[4]) Rohde: Anat. Anz. Bd. 54. 1921.

kann durch leichte Verwachsung bisweilen verkleben und das erweiterte Collum eine divertikelartige Bildung darstellen. Auch Berg kommt in seiner letzten Arbeit dazu, infolge der bei solchen Gallenblasen öfter gefundenen starken Erweiterung des Ductus choledochus einen Sphincterspasmus im Schließmuskelgebiet desselben als eine Ursache dieser Stauung anzunehmen.

Für die Auffassung, daß bei Cholecystitis und Cholelithiasis sehr oft Motilitätsstörungen, vor allem in Gestalt eines Spasmus im Sphincter Oddis mit sekundärer Erweiterung des Ductus choledochus mit wirksam sind, treten in jüngsten Veröffentlichungen auf Grund ausgedehnter Beobachtungen auf dem Operationstisch über funktionelle Veränderungen am Choledochusausgang [Lieck[1])] und infolge ihrer guten Erfolge mit der von Kehr und Sasse eingeführten Choledochusduodenostomie auch die Chirurgen Floereken[2]) und Zander[3]) ein.

Es wird also für eine große Reihe von pathologischen Gallenblasen eine *Dyskinese der Gallenwege* als ein wesentliches Moment des pathologischen Geschehens betrachtet. Die Muskelhypertrophie der Gallenblase erscheint dabei als Ausdruck einer erhöhten Arbeitsleistung, die infolge einer erschwerten Entleerung gegen einen durch verstärkte Muskelkontraktionen stenosierten Ausgang im Sphincter Oddis, vielleicht auch am oberen Cysticus, zustande kommen kann, infolge eines auf dem Nerven- oder Blutwegen angreifenden erhöhten muskulären Aktionsreizes nach Art des vagalen. Die Muskelaktion der Gallenblasenwand wird infolge des erhöhten Widerstandes am Sphincter Oddis trotz ihrer Intensität zu einer frustralen, so kommt es evtl. zu dauernder Neigung zur Stauung.

Den entgegengesetzten Typ bei der Entstehung der Stauung der Gallenwege stellen die von Berg als Typ II der Stauungsgallenblase beschriebenen birnförmigen vergrößerten Blasen mit gesteigerter Rundung des Blasenkörpers und vor allem einem Aufgehen des Halsteiles der Blase in diese Vergrößerung dar.

Im Gegensatz zum Typ I ist deren Wand stets weniger gespannt, weicher und dünner, die Blase tritt stärker unter dem Leberrand hervor, ein Hineindrängen in die Leber nach vorne oder hinten findet sich nicht. Die wesentlichsten Veränderungen zeigen die Klappen des Collums, besonders die erste. Sie ist nach allen Seiten vergrößert, quergestellt und an ihrer breiter gewordenen Wandanheftung ballonförmig vorgewölbt, dünn und gleichsam ausgedehnt. Sie erstreckt sich gerade in das Blasenlumen hinein, erreicht aber mit ihrer dünnen, sichelförmigen Kante bei weitem nicht die entgegengesetzte Seite. Sie ist offenbar in allen Fällen insuffizient, die Collumhöhlung ist daher in dem Blasenlumen aufgegangen, auch die zweite Klappe kann teilweise wegen ihrer Dehnung den Abfluß nicht mehr hemmen. Dieses Bild entspricht den Chauffardschen Befunden: Daß manche Steinblasen sich durch besonders dünne Wand auszeichnen, und der bekannten Erscheinung der Häufung der Gallensteine im Alter, zusammengehend mit einer Neigung zur Obstipation (Rotter, Peters).

Man wird daher bei dieser Form eine Störung der Gallenexpulsion im Sinne zu geringer Muskelkontraktionen annehmen dürfen mit zu schwacher Aktion der Gallenblase und zu schwachen Eröffnungs- und Herausbeförderungsspiels der Portio duodenalis choledochi, ähnlich dem Bild der Sympathicusreizung oder Atropinwirkung. Auch an jüngeren Menschen hatten wir hier in der Klinik mehrmals Gelegenheit, solche Stauungsgallenblasen vom atonischen Typ mit Muskelatrophie und starker Dehnung zu finden, die operiert wurden wegen häufig auftretenden, nicht auf Atropin reagierenden Schmerzen (Dehnungsschmerz Kappis) und zeitweilig vorhandenem Ikterus.

Solche Fälle zeichnen sich auch aus oft durch mangelhafte Ansprechbarkeit auf Pituitrin, ohne daß grobe anatomische Störungen als Ursache dabei vorhanden wären. Die dem ptotischen Langmagen entsprechende Form der Gallenblase, die langherabhängende schmale Art derselben [Schoendube[4]) Pribram[5])] gehört

[1]) Lieck: Arch. f. klin. Chir. Bd. 128, S. 118. 1924.
[2]) Floereken: Münch. med. Wochenschr. 1923, S. 498.
[3]) Zander: Münch. med. Wochenschr. 1923, S. 1173.
[4]) Schoendube: Münch. med. Wochenschr. 1926, S. 619.
[5]) Pribram, Grunenberg u. Strauss: Dtsch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 35; Fortschritte der Röntgenstrahlen Bd. 34.

meist nicht zu den muskelschwachen, denn oft findet sich an ihr bei der Cholecystographie eine beschleunigte Entleerung (Schoenbube), sie bildet beim schlanken Astheniker eine seiner Konstitution entsprechende Wachstumsform, ebenso wie die kleine, mehr runde Gallenblase beim kleinen, gedrungen gewachsenen Menschen. —

Die hier aufgestellten zwei Typen funktionell entstandener Gallenstauung, hervorgerufen durch eine Dyskinese der Gallenwege, werden also zurückgeführt auf eine *hypertonische* und eine *hypotonische Muskelfunktion* derselben.

Wendet man für die Betriebsstörung den Ausdruck „Motilitätsneurose" an, so kann dies nur geschehen im Bewußtsein seiner Vieldeutigkeit. Zu starke oder zu schwache Reizbarkeit der Muskulatur der Gallenwege könnten allerdings oft gebunden sein an eine nervöse Störung im ganzen vegetativen Nervensystem oder besonders des Organs als Organneurose. Aber die Bedingtheit solcher Störungen in Muskelfunktion und Muskeltonus durch hormonale Wirkungen des ganzen Systems der endokrinen Drüsen, z. B. bei den basedowoiden Typen mehr im Sinne einer zu starken Leistung, im Alter mehr dem einer zu geringen, während der Gravidität und wohl auch sonst dadurch und daneben auch infolge veränderter Ionenwirkung (Calciummangel, Veränderung des Lipoidstoffwechsels), das Problem, ob nicht anaphylaxieähnliche Erscheinungen öfter zu einem Zuviel an Leistung in den Gallenwegen führen können, zeigen, daß ein klarer Begriff mit dem Wort „Neurose" nicht immer verbunden sein kann.

Daher erscheint der Ausdruck einer *hypertonischen spastischen Gallenstauung* (*Cholestase*) und einer *hypotonischen* vorläufig den Begriff geschickter zu fassen, wenn man nicht den von Aschoff und v. Bergmann vorgeschlagenen allgemeinern Ausdruck der Cholecystopathie anwenden will. Die Ähnlichkeit dieser Zustände mit den bei der Obstipation gefundenen und vielleicht auch für ähnliche Zustände an den oberen Harnwegen anzunehmen, drängt sich auf, gerade aus dem Vergleich mit der Obstipation auch die Schwierigkeit, nur aus einer solchen Zweiteilung alles pathologische Geschehen fassen zu wollen. Die nach der Gallenblasenexstirpation vorhandene kompensatorische Erweiterung des Gallenganges (Rost, Mann und Judd, Berg) findet sich auch bisweilen, wie wir es selbst bei Operationen sehen konnten, beim Hydrops der Gallenblase und bei Schrumpfgallenblasen. Sie kann dann begleitet sein von einer Hypertrophie mit stärkerem Widerstand des Oddischen Sphinctergebietes, die vielleicht erst *sekundär* durch den Ausfall der Gallenblase verursacht wäre, also nicht immer den Schluß auf eine rein primäre Spasmenbildung zuließe. Andererseits finden sich manchmal (eigene Beobachtungen) stark erweiterte Choledochi mit einem bei der Sondierung gar keinen Widerstand leistenden Antrumgebiet des Sphincters, ein Zustand, der verständlich wird etwa durch eine *sekundäre Insuffizienz* dieses Expulsionsmotors, ähnlich einem Magen bei lang bestehender Pylorusstenose, wenn der vorderste Sphincterring in der Papilla vateri noch suffizient schließt. Also werden sich gemischte Fälle von hypotonischen mit spastischen Momenten finden, die am besten durch den bloßen Aufdruck der *Dyskinese* gefaßt werden. Es wird noch sehr ausgedehnter, exakter, anatomischer Untersuchungen, besonders am Leichmaterial bedürfen mit sofortiger Härtung der Organe in situ und exakter Kontrolle der Choledochusweite, des Sphincterapparates, des Ductus cysticus und der Gallenblasenform, um in dies sehr komplizierte Gebiet noch mehr Klarheit zu bringen, vor allem, da die verschiedene Form fast jeder Gallenblase der schematischen Deutung Schwierigkeiten bietet.

Die Beziehung dieser, sowohl ohne Gallensteine wie ohne Entzündung bei starken Schmerzattacken gefundenen *Motilitätsänderungen* sowie ihre *enge Verknüpfung mit der Entzündung der Gallenblase und den Gallensteinleiden* zeigen, daß die Beziehungen dieser Motilitätsstörungen zur Pathologie der Gallenwege sehr ausgedehnte sein müssen, sie spielen unseres Ermessens sowohl für die Genese der Krankheitsprozesse wie bei Weiterentwicklung der Entzündung und

Steinbildung eine sehr wesentliche Rolle. Daß Störungen in der feinen Regulation der Gallenwegsbewegungen des Gesetzes der „contrary innervation" von Blase und Sphincter Oddis Ursache von Krankheiten hier abgeben könnten, ist auch eine bereits früher geäußerte Ansicht des amerikanischen Physiologen Meltzer. Für die Entstehung des nach Aschoff nicht entzündlich entstandenen Steinleidens, des solitären Cholesterinsteins, bietet die hypertonische Cholestase Möglichkeiten zu einer stärkeren Retention der Galle, stärkeren Eindickung der Residualgalle und dadurch wieder ausgedehnter Cholesterinanreicherung und Ausfall von Cholesterin zu in weiterer Entwicklung steinartig werdenden Bildungen.

Von Berg[1]) ist für die Entstehung dieser Steine die stärkere Sekretion und die Stauung des schleimigen Sekretes der Gallenwege sehr weitgehend betont worden. In der von Berg angenommenen Ausdehnung spielt diese Mucostase, da seine Annahme gar nicht unseren bisherigen pathologischen und klinischen Erfahrungen entspricht, wohl kaum die ihr zugesprochene Rolle, aber es scheint durchaus nicht ausgeschlossen, daß die unter stärkerem vagalen Reiz auch gesteigerte Schleimsekretion der Gallenwege evtl. für die erste Ausfällung von Cholesterin in der gestauten, cholesterinreichen Galle günstigere Bedingungen schafft durch Störungen in den Kolloidverhältnissen der Galle. Die als sehr wesentlich gerade bei der Entstehung dieser Steine von der Chauffardschen Schule betonte Rolle des Cholesterinstoffwechsels ist durch den Befund v. Babarczys', daß die Hypercholesterinämie sich nur findet kurz im Anschluß an die Kolikattacke infolge einer dann eintretenden Lebersperre, später bei gesund gewordener Leber aber verschwindet, eine vom Verfasser auch einige Male beobachtete Tatsache, in Frage gestellt. Genaue Untersuchungen an durch Duodenalsondierung gewonnenen Blasengallen bringen hier vielleicht weiter. Ob Steigerung der Gallensekretion, Polycholie, nicht auch mal mit wirksam sein könnte für Cholesterinanhäufung in der Blasengalle, ist ein vorläufig noch ungelöstes Problem.

Am deutlichsten scheinen Beziehungen vorhanden zu sein zum Cholesterinstoffwechsel während der *Gravidität der Frau*, auf die hier noch einmal kurz eingegangen werden soll. Der sehr gesteigerte Pilocarpinreflex, besonders in den ersten Monaten der Gravidität, zeigt, daß an den Gallenwegen eine gesteigerte Neigung zu erhöhtem Schluß des Oddischen Sphincters, und entsprechend der so häufigen Hyperemesis gravidarum und dem Ptyalismus gravidarum nehmen wir eine im wesentlichen durch die Umstellung der inneren Sekrete, vielleicht auch durch Calciumverarmung oder Hypercholesterinämie bedingte stärkere vagale Reizbarkeit an vielen Teilen des vegetativen Nervensystems und so auch in den Gallenwegen an. Eine hypertonisch-spastische Cholestase wäre also die Ursache für die Gallenstauungen in der Gravidität; nicht der Druck des schwangeren Uterus in den letzten Monaten der Gravidität, denn gerade zu dieser Zeit ist, wie wir durch die Untersuchungen von Bacmeister und Havers[2]), eigene, mit Hasselmann[3]) durchgeführte und Pribrams wissen, die Cholesterinausscheidung der Leber in die Galle eine sehr gehemmte, während sie in den ersten Monaten noch einigermaßen normal verläuft und dann also Gelegenheit zu stärkerer Steigerung in der gestauten Gallenblase vorhanden wäre.

Zur *Entzündung* bestehen die gleichen Beziehungen: sowohl die Cholecystitis, wie die so häufig auf ihrem Boden entstandene Cholelithiasis, der Bilirubinkalk- und der Kombinationsstein sind meist Folge eines durch Stauung ascendierten, aus dem unteren Choledochus, der oft Colibacillen enthält, hinausgewanderten Infektes. Auch die hämatogene Infektion der Gallenwege wird durch verschlechterte Abflußbedingungen sicher leichter Gelegenheit haben zur Entfaltung ihrer Wirksamkeit an der Blase. Die Erzeugung von Cholecystitis

[1]) Berg: 47. Tagung d. Dtsch. Ges. f. Chir. 1923; Arch. f. klin. Chir. Bd. 126, S. 329. 1923.

[2]) Bacmeister u. Haver: Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 8.

[3]) Westphal: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 101, H. 5/6. 1925.

und Ikterus durch Lamblia intestinalis [Westphal und Georgi[1])] findet vielleicht auch nur statt durch von den Protozoen hervorgerufene spastische Gallenabflußhemmungen. Die große Bedeutung der Stauung für die Infektion ist bereits von Naunyn in so ausgedehnter Weise betont und bewiesen worden, daß hier nur ein kurzer Hinweis genügt auf die in letzter Zeit durch Hosemann[2]) mitgeteilte Beobachtung, daß man nach der chirurgischen Choledochoduodenostomie wohl Füllung der Gallenwege durch Duodenalinhalt, röntgenologisch Wismut- oder Bariumaufschwemmung nachweisen kann, also massenhaftes Eindringen von bacillenhaltigem Duodenalinhalt, daß aber infolge der günstigen Abflußbedingungen aus dieser Öffnung kein Infekt der Wege entsteht. Auf die so umstrittenen und interessanten Einzelheiten der Vorgänge der Steinbildung auf nichtentzündlicher und entzündlicher Basis (Naunyn, Aschoff) soll hier nicht eingegangen werden, da darüber von anderer Seite genauer berichtet wird. Aber nicht nur für die Genese, auch für die Auswirkungen und Dauer der klinischen Entwicklung des Krankheitsbildes spielt die Motilitätsstörung eine wichtige Rolle. Die klassische Chirurgie (Kehr) führt den Kolikanfall im wesentlichen immer auf ein Aufflackern der Entzündung zurück. Wir sind geneigter, das *Wesentliche des Schmerzanfalles* in einer besonderen *Steigerung der Motilitätsphänome*, Kontraktionsschmerzen zu sehen, oder in einer besonderen Lähmung, *Dilatationsschmerzen* der Gallenwege an der Hand der obengeschilderten klinischen Beobachtungen im Anfalle, denen sehr oft gerade infolge dann wieder stark bewirkter Stauung ein neuer Entzündungsschub nachfolgen kann. Dyskinese der Gallenwege, Entzündung und Steinbildung stehen in engster Wechselbeziehung zueinander, die Dyskinese ist oft, sicher häufiger, wie man bisher glaubt, das führende Moment.

Noch kurz ein Hinweis auf die Bewegungsstörung der Gallenwege und die Entstehungsmöglichkeit der Pankreatitis und der galligen Peritonitis. Ist ein atonischer Zustand der Gallenwege vorhanden, mit Schluß des vordersten Sphincterringes in der Papilla vateri, so wird ein leichteres Überfließen von Galle durch das Diverticulum vateri in den Ductus pancreaticus möglich sein und dann vice versa vom Pankreassaft in die Gallenwege und so Gelegenheit bieten zur Entstehung akuter oder chronischer Pankreatitis und der jetzt nach den Untersuchungen von Blad[3]) als Folge von Trypsinwirkung auf die Gallenblasenwand aufgefaßten galligen Peritonitis. Daß auch an der Leber durch intensive Spasmen der Portio duodenalis Störungen in Gestalt eines leichten Okklusionsikterus oder einer leichten aufwandernden Cholangiolitis entstehen können, sei nur noch kurz betont.

Auch der allerdings seltene Ikterus durch Schreck und Ärger bei nicht Gallenwegskranken wird auf solche psychogen erzeugten Muskelverschlüsse des Oddischen Sphincters zurückgeführt.

Zu den pathologischen Bewegungsvorgängen der Gallenwege gehört auch die jetzt mit der Cholecystographie nach Graham so oft gefundene fehlende Auffüllbarkeit der Gallenblase mittels des Kontraststoffes, vor allem bei den Erkrankungen der Gallenblase, die mit Steinbildung einhergehen. Häufig findet sich daneben eine negative Pituitrinprobe. Ein Verschluß des Ductus cysticus durch Steine, der unterstützt wird durch entzündliche Schwellung der Gallengangswand, kann nicht immer die Ursache dieser Befunde abgeben, denn wir sehen zu oft als Zeichen, daß die Cysticuspassage nicht dauernd geschlossen ist,

[1]) Westphal u. Georgi: Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 33.
[2]) Hosemann: Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 192, H. 1. 1925.
[3]) Blad: Arch. f. klin. Chir. Bd. 109, S. 101.

noch reichlichen Gehalt der Gallenblase an bilirubinhaltiger Galle beim operativen Eingriff. Der Wechsel von Verschluß und Öffnung mit stärkerer Neigung zu totaler Konstruktion um den Stein im Hals der Gallenblase durch die Muskelfasern des vom Verfasser dort bereits angenommenen, durch Lütkens genau anatomisch studierten Collum-Cysticus-Sphincters geben dafür die verständlichste Erklärung ab. Ist bei positiver Cholecystographie die Pituitrinprobe negativ, so kann bei Erkrankungen der Gallenwege neben einer herabgesetzten Austreibungsfähigkeit der Gallenblase, vor allem ein Ventilverschluß durch Hineinpressen des Steines in den Hals im Moment der ersten Kontraktion die Ursache abgeben. Den stärksten Effekt der Pituitrinkontraktion der Gallenblase bietet die allerdings selten stattfindende Herausbeförderung von kleinen, mittleren Gallensteinen in den Darm, meist unter starken Beschwerden für den Patienten. Wir erleben dann nach Art eines Experimentes die Erzeugung solcher stärksten Steigerung des motorischen Geschehens an den Gallenwegen wie im Kolikanfall. Daß bei einem solchen tatsächlich auch Steine ins Wandern geraten, sah bei einer Röntgenbeobachtung in hochgradiger Schmerzattacke Berg[1]). Duodenaldouchen mit Magnesiumsulfat können den Abgang der Steine durch den Oddischen Sphincter bewirken (Allard).

[1]) Berg: Dtsch. med. Wochenschr. 1925, S. 16.

Pharmakologie der Magen- und Darmbewegung
(einschließlich Wirkungen der Hormone).

Von

PAUL TRENDELENBURG

Freiburg i. Br.

Mit 7 Abbildungen.

Zusammenfassende ältere Darstellung.

MAGNUS, B.: Pharmakologie der Magen- und Darmbewegungen. Ergebn. d. Physiol. Bd. 2, Teil II, S. 637. 1903.

I. Vorbemerkungen.

Die Analyse der Wirkung vieler Heilmittel, die die Beförderung durch den Magendarmkanal beeinflussen, ist dadurch erheblich erschwert, daß die Wirkung bei den verschiedenen Säugetierklassen keine einheitliche ist. Besonders bei manchen Alkaloiden ist die Artspezifität der Darmmuskelreaktion eine sehr ausgesprochene. Man wird also bei der Übertragung der im Tierversuch gewonnenen Ergebnisse auf die Verhältnisse beim Menschen vorsichtig sein müssen; im Gebiet der Magendarmpharmakologie ist der Analogieschluß vom Tier auf den Menschen nicht im gleichen Umfang erlaubt wie in vielen anderen Teilgebieten der Pharmakologie.

Bis vor kurzem nahm man allgemein an, daß leicht resorbierbare Darmmittel, etwa wie die Alkaloidsalze des Opiums oder der Belladonna, nach der Einnahme in den Magendarmkanal durch die Schleimhaut unmittelbar zu der Muskulatur des Darmrohres vordringen könnten und diese hemmend oder erregend beeinflussen könnten. Bei intakter Schleimhaut besteht diese Möglichkeit aber nur in sehr eingeschränktem Umfang. Sehr leicht diffundierende Gase wie etwa Schwefelwasserstoff, scheinen zwar eine derartige Tiefenwirkung haben zu können, für Alkaloide läßt sich dagegen leicht nachweisen, daß sie nur sehr schwer durch das Epithel unmittelbar an die Muskulatur gelangen können. Denn wenn man in das Innere einer aus dem Körper entnommenen, überlebenden Darmschlinge ein darmwirkendes Alkaloid selbst in starker Lösung gibt, so tritt die Wirkung auf die Muskeln des Darmes nur sehr schwach und spät in Erscheinung[1]) (s. Abb. 132). Bei der therapeutischen Anwendung der Darmmittel dürften dieselben in den meisten Fällen nicht durch direkte Diffusion, sondern durch Vermittlung des Blutstromes an die Muskulatur gelangen.

Ob bei Entzündung oder Zerfall der Schleimhaut die Darmmittel leichter vom Darminnern bis zur Muskulatur vordringen können, ist bisher nicht untersucht worden.

[1]) MEISSNER, R.: Biochem. Zeitschr. Bd. 73, S. 236. 1916. — UHLMANN, F. und J. ABELIN: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 21, S. 58. 1920.

Neben den Mitteln, die die Bewegungen des Magens und Darmes durch eine Änderung der motorischen Funktionen der glatten Muskeln beeinflussen, findet sich eine Gruppe, bei der eine direkte Einwirkung auf die glatte Muskulatur fehlt oder doch von untergeordneter Bedeutung ist, und bei der die Änderung der Förderungsgeschwindigkeit hauptsächlich durch Einflüsse auf die Füllung des Darmrohres herbeigeführt wird. Die Menge des in den tieferen Darmabschnitten befindlichen Inhaltes wird bei Unterdrückung der Sekretionen der Darmdrüsen vermindert sein, bei einer Hemmung der Flüssigkeitsresorption oder bei einer Anregung der Sekretion und bei einer Transsudation von Flüssigkeit aus den Blutgefäßen der Schleimhaut vermehrt sein. Da aber, wie oben ausgeführt

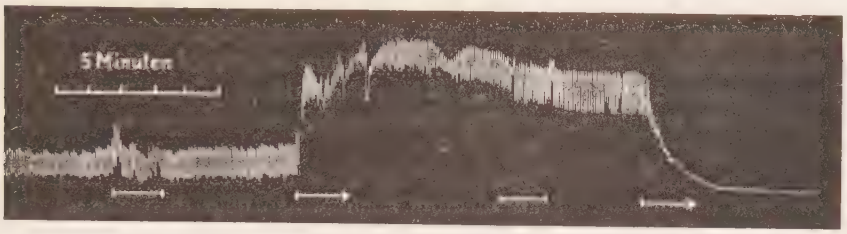


Abb. 132. Bei ——| wird 1 mg Pilocarpin HCl in das Darmlumen (isolierter Kaninchendünndarm) gegeben = keine erregende Wirkung. Bei |—→ wird zu 100 ccm Tyrodelösung 1 mg Pilocarpin HCl gegeben = starke Erregung. Bei |——| 1 mg Atropinsulfat ins Lumen = ohne Wirkung. Bei |——→ 1 mg Atropinsulfat in die Tyrodelösung = Unterdrückung der Pilocarpinwirkung.

wurde, das Auftreten der peristaltischen Tätigkeit von der Geschwindigkeit, mit der der Darm gefüllt wird, abhängig ist, wird die Beförderung im ersteren Falle verlangsamt, im zweiten Falle beschleunigt werden.

Eine scharfe Abtrennung der beiden Gruppen von Darmmitteln ist zur Zeit noch nicht möglich. Insbesondere läßt sich bei den zahlreichen Mitteln, die die Darmschleimhaut zur Entzündung bringen und dadurch den Inhalt vermehren, noch nicht entscheiden, ob die Füllungszunahme allein die Peristaltik fördert oder ob die glatte Muskulatur durch den Entzündungsvorgang, etwa durch Bildung von erregenden Stoffwechselprodukten, abnorm leicht erregbar wird. Es läßt sich die Bedeutung der mechanischen Faktoren und der chemischen Faktoren in diesen Fällen noch nicht klar überblicken.

Sicher überwiegen die mechanischen Faktoren über die chemischen bei der Wirkung der sog. *salinischen Abführmittel.*

II. Salinische Abführmittel.

Es hat nicht an Versuchen gefehlt, auch bei diesen eine chemische Einwirkung auf die glatte Muskulatur des Darmes nachzuweisen, aber es wird unten gezeigt werden können, daß sie nicht ausschlaggebend ist.

Der Begriff: salinische Abführmittel würde besser weiter zu fassen sein und durch den Begriff: *durch osmotische Druckkräfte wirksame Abführmittel* zu ersetzen sein. Denn nicht nur gewisse Salze, sondern alle gut wasserlöslichen Substanzen sind zur Abführwirkung befähigt, sofern sie in den tieferen Darmabschnitten osmotisch wirksam sind. So reiht sich dem Glauber-, dem Bitter- und dem Seignettesalz der sechswertige Alkohol Mannit oder der Zucker und der Harnstoff an — alle können unter gewissen Bedingungen eine osmotische Abführwirkung auslösen.

Jede gut wasserlösliche Substanz entfaltet nach ihrem Übertritt aus dem Magen in den Dünndarm osmotische Wirkungen. Denn die Darmwand verhält sich so, als ob sie eine semipermeable Membran zwischen der Flüssigkeit der Gewebe und des Blutes einerseits und dem Darminhalt andererseits darstellte. Zunächst kann dabei unentschieden bleiben, ob diese Eigenschaft dem gesamten Darmepithel oder dem Epithel der Darmdrüsen zukommt. Sobald eine Lösung in den Dünndarm gelangt ist, ist sie von Einfluß auf die Verteilung des innerhalb und außerhalb des Darmepithels befindlichen Wassers. Der osmotische Druck der gelösten Moleküle oder Ionen hat das Bestreben, die Unterschiede des innen und außen bestehenden osmotischen Druckes auszugleichen. Von zahlreichen Lösungen der Elektrolyte und Nichtelektrolyte wurde nachgewiesen, daß sie nach der Einfüllung in eine Darmschlinge ihren osmotischen Druck dem der Blutflüssigkeit annähern. Lösungen, die einen höheren osmotischen Druck als das Blut besitzen, ziehen Wasser aus dem Blute an, bis der osmotische Druck die physiologische Höhe erreicht hat, während aus dünnen Lösungen das Wasser dem osmotischen Druckgefälle entsprechend rasch in das Blut und in die Gewebe abgegeben wird[1]).

Wenn die meisten wasserlöslichen Substanzen trotzdem auch in großen Mengen keine osmotische Abführwirkung ausüben, so liegt dies nur an der Geschwindigkeit, mit der sie aus dem Darm in das Körperinnere aufgenommen werden. Diese rasch resorbierbaren Verbindungen sind in den tieferen Abschnitten des Darmkanales in zu geringen Mengen vorhanden, als daß sie durch osmotische Wirkungen eine abnorme Darmfüllung herbeiführen könnten.

So schränkt sich die osmotische Abführwirkung auf jene Körper ein, die aus dem Darm nur langsam aufgenommen werden. Unter den Salzen sind es bekanntlich die, welche 2- und mehrwertige Anionen oder Kationen (z. B. Mg-, SO_4-, HPO_4-, Citrat-, Tartrat-Ionen) besitzen.

Werden solche Salzlösungen in eine abgebundene Darmschlinge gebracht und nach einiger Zeit untersucht, so zeigt sich neben einer relativ unvollkommenen Resorption der mehrwertigen Ionen die osmotische Druckwirkung an der raschen Annäherung des osmotischen Druckes an den des Blutes. Einige Zahlen, die Versuchen Cobets entnommen sind, mögen dies zeigen. In eine Schlinge, des Hundedünndarmes wurden 50 ccm einer 2,68 proz. $MgSO_4$-Lösung mit Δ $-0{,}27°$ eingefüllt — nach einer halben Stunde war die Lösung auf 35 ccm eingeengt, aber Δ betrug $-0{,}60°$. Eine schwach hypertonische Lösung von 50 ccm 13,8 proz. $MgSO_4$ mit Δ $-1{,}15°$ wurde so stark verdünnt, daß nach einer halben Stunde 78 ccm Flüssigkeit mit Δ $-0{,}82°$ vorgefunden wurden. Bei einer stark hypertonischen Lösung (50 ccm 20,70 proz. mit Δ $-1{,}71°$) wurden 55 ccm Flüssigkeit angezogen, der Gefrierpunkt betrug nach einer halben Stunde nur noch $-0{,}94°$.

Die Analyse der Flüssigkeit, die einige Zeit nach der Eingabe einer hypertonischen, schwer resorbierbaren Salzlösung in der Schlinge vorgefunden wird, ergibt weiter, daß der Ausgleich der osmotischen Druckwerte im Darminnern an den physiologischen Wert nicht nur durch Wasseranziehung zustande kommt, daß dabei vielmehr auch der Übertritt von Chloriden in den Darminhalt im Spiele ist. In den oben kurz referierten 3 Versuchen Cobets enthielt z. B. die anfangs NaCl-freie Lösung am Ende des Versuches 0,15, 0,19 resp. 0,36 g NaCl. Man hat aus dieser Tatsache geschlossen, daß die schwer resorbierbaren Mittel in hypertonischer Lösung das Wasser nicht unmittelbar aus den Blutgefäßen, sondern auf dem Umwege einer Erregung der Darmdrüsen in das Darmlumen ziehen. Tat-

[1]) Siehe hierzu besonders M. Hay: Journ. of anat. a. physiol. Bd. 16, S. 568. 1882. — Höber, R.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 70, S. 624. 1898; Bd. 74, S. 247. 1899. — Cobet, R.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 150, S. 325. 1913.

sächlich gleicht der NaCl-Gehalt in der Darmschlinge schließlich dem eines reinen Darmsaftes. Auch die fermentativen Eigenschaften der Darmflüssigkeit, die nach der Eingabe osmotischer Abführmittel gewonnen wird, sprechen für die Auslösung einer Darmsaftsekretion durch jene. Jedoch kann an dem Übertritt von Chloriden auch eine Diffusion derselben aus den Blutgefäßen in das Darminnere beteiligt sein: die vorliegenden experimentellen Angaben lassen noch keine sichere Beurteilung zu, welchem der beiden Faktoren die größere Bedeutung zukommt.

Eine Entzündung der Darmschleimhaut und ein Übertritt von Transsudat durch diese scheint dagegen bei der Wirkung selbst stark konzentrierter salinischer Abführmittel nur ausnahmsweise beteiligt zu sein. Denn wenn man selbst 50 proz. Magnesiumsulfatlösungen in eine Schlinge einfüllt, so bleibt bei praller Füllung der Schlinge die Schleimhaut derselben blaß [Brieger[1])]. Anders, wenn neben viel salinischem Abführmittel viel Kochsalz in die Schlinge gegeben wird; nun zeigt die Schleimhaut nach kurzer Zeit Zeichen schwerster Entzündung [Weise[2]), Kionka[3])]. Solche Mischungen sind deshalb von besonders starker Abführwirkung.

Von verschiedenen Autoren[4]) ist in älterer wie neuerer Zeit die Ansicht verfochten worden, daß die salinischen Abführmittel nicht nur infolge einer Vermehrung der Darmfüllung, sondern auch durch unmittelbare Erregung der Darmperistaltik wirksam seien. Besonders MacCallum suchte auf eine Anregung von Loeb hin zu zeigen, daß salinische Abführmittel wie die Natriumsalze der Citronensäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Weinsäure, oder wie das Bittersalz nicht nur nach der Einnahme in den Magendarmkanal, sondern auch nach der Einspritzung in die Blutbahn oder in das Unterhautzellgewebe abführend wirksam seien, und zwar sollte die Erregung der Darmmuskeln durch eine Calciumentziehung aus den Darmnerven verursacht sein.

Diese Versuche sind jedoch nicht überzeugend, schon deshalb nicht, weil Kaninchen als Versuchstiere verwandt wurden, bei denen die salinischen Abführmittel nach der Einnahme in den Magen keine sichere Abführwirkung haben. Auch sind zahlreiche Versuche mit entgegengesetztem Ergebnis bekanntgegeben[5]); Eckhardt fand z. B. kein einziges salinisches Abführmittel, das bei subcutaner oder intravenöser Anwendung bei verschiedenen Tierarten sicher abführend gewirkt hätte. Vielmehr wirken manche der Salze, wie Glaubersalz, nach der subcutanen Einspritzung verzögernd auf die Darmentleerungen.

In neuerer Zeit brachte Chiari[6]) wiederum die Wirkung der abführenden Salze mit einer Kalkbindung in Verbindung. Er verglich den Kalkgehalt des Inhaltes von Katzendarmschlingen, in die einerseits Salze mit Ca-fällenden Anionen, anderseits der nicht kalkfällende Mannit gegeben war. Bei der ersten Gruppe war der Darminhalt wie auch die Darmwandung kalkreicher, woraus Chiari schließt, daß der Kalk in entionisierter Form sowohl im Darminnern wie

[1]) Brieger, L.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 8, S. 355. 1878.
[2]) Weise, P.: Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie Bd. 21, S. 77. 1911.
[3]) Kionka, H.: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 17, S. 98. 1915.
[4]) Aubert: Zeitschr. f. ration. Med. Bd. 2, S. 255. 1852. — Loeb, J.: Biochem. Zeitschr. Bd. 5, S. 351. 1907. — MacCallum, J. B.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 104, S. 421. 1904; Americ. journ. of physiol. Bd. 10, S. 101, 259. 1904. — Bancroft, Fr. W.: Journ. of biol. chem. Bd. 3, S. 191. 1907; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 122, S. 616. 1908.
[5]) Buchheim: Arch. f. physiol. Heilk. Bd. 13, S. 93. 1854. — Hay, M.: Journ. of anat. a. physiol. Bd. 16, S. 568. 1882; Bd. 17, S. 62. 1883. — Leubuscher, G.: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 104, S. 434. 1886. — Frankl, Th.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 57, S. 386. 1907. — Eckhardt, P. A.: Dissert. Gießen 1905.
[6]) Chiari, R.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 63, S. 434. 1910.

in der Darmwand gebunden worden sei. Welchen Einfluß eine Herabsetzung der Calciumionen auf die Tätigkeit des Verdauungskanales hat, wird im nächsten Absatz zu erörtern sein.

Auf die Stärke der abführenden Wirkung salinischer Abführmittel sind verschiedene Umstände von Einfluß. Die Geschwindigkeit, mit der nach der Einnahme einer hypertonischen Lösung oder trockener Substanz die Wasseranziehung in den Darm erfolgt, hängt vom Wasserreichtum der Gewebe ab. Daher kann ein Tier durch längere Wasserentziehung in einen Zustand gebracht werden, in dem die Wirkung der salinischen Abführmittel sehr stark abgeschwächt ist (Hay). Auch bei normalem Wasserreichtum wird die Ansammlung des Wassers im Darm nach der Einnahme stark konzentrierter Lösungen geraume Zeit in Anspruch nehmen, so daß die Wassermengen erst nach vielen Stunden groß genug sind, um die peristaltischen Wellen auszulösen. Die gleiche Salzmenge, in dünner Lösung gegeben, wird viel rascher wirksam sein, da die große Flüssigkeitsmenge in kurzer Zeit zum Dickdarm gelangt und hier die peristaltischen Wellen auslöst. Weiter ist die Zeit, innerhalb der ein gegebenes Salzquantum eingenommen wird, für die Stärke der Abführwirkung von Bedeutung. Die Darreichung einer Glaubersalzmenge, die auf einmal genommen, stark diarrhoisch wirkt, führt nach der Verteilung auf mehrere kleinere Einzeldosen keine Abführung herbei, weil jedes Einzelquantum nicht genügend Wasser anzieht, um den Darm so zu füllen, daß die Peristaltik ausgelöst wird. Dies hat weiter zur Folge, daß das nunmehr langsam durch den Darm fortgeleitete Salz verhältnismäßig vollkommen resorbiert wird und nicht mehr bis zum Dickdarm gelangt. So fand z. B. Buchheim[1]) beim Menschen, daß von 30 g auf einmal eingenommenen Glaubersalz in den ersten beiden Tagen nur rund 3% (der Sulfationen), von 15 g unter den gleichen Bedingungen nur 24% im Harne erschienen, während nach 20 g Glaubersalz, wenn diese Menge in mehreren kleinen Einzeldosen gegeben wurde, rund 65% innerhalb von 2 Tagen im Harne aufgefunden wurde.

Hypertonische schwer resorbierbare Lösungen entziehen, wie erwähnt, dem Körper Wasser und dicken das Blut ein. Daß die Bluteindickung beim Menschen dabei beträchtliche Grade erreichen kann, zeigte Hay. Es stieg z. B. nach 21 g Glaubersalz (in 25 proz. Lösung) die Zahl der roten Blutkörperchen von etwas unter 5 Millionen innerhalb $^5/_4$ Stunden auf fast 7 Millionen. Es ist zu vermuten, daß diesem Anstieg der Erythrocytenzahlen, die auch im Tierversuch[2]) nachgewiesen wurde, ein entsprechender Anstieg des osmotischen Druckes des Blutes parallel geht; direkte Bestimmungen desselben scheinen nicht ausgeführt zu sein. Schon geringe Erhöhungen des osmotischen Druckes der ein ausgeschnittenes Darmstück umspülenden Flüssigkeit setzen den peristaltischen Schwellenwert deutlich herab. Deshalb ist anzunehmen, daß die Abführwirkung der salinischen Mittel, wenn diese in konzentrierter Lösung eingenommen wurden, durch eine Herabsetzung der peristaltischen Schwellenwerte begünstigt wird.

Stärkere Salzlösungen können sogar vom Darmlumen aus peristaltikauslösend wirken[3]). Ob es sich hierbei um eine Reflexwirkung von der an Wasser verarmenden Darmschleimhaut aus handelt, oder ob die hypertonischen Lösungen ihre wasseranziehende Wirkung bis in die beiden Lagen der glatten Muskulatur geltend machen und diese dadurch erregen, ist unentschieden. Stark hypertonische Lösungen, die in das Rectum gegeben werden, können nicht nur die Defäkation

[1]) Buchheim: Arch. f. physiol. Heilk. Bd. 13, S. 93. 1854.

[2]) Swiatecki, J.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 15, S. 49. 1891. — Underhill, Fr. P. und L. Errico: Journ. of pharmacol. a. exp. therapie Bd. 19, S. 135. 1922.

[3]) Gayda, P.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 151, S. 407. 1913. — Baur, M.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 109, S. 22. 1925.

einleiten, sondern auch antiperistaltische Bewegungen des Dickdarmes auslösen, die den Inhalt desselben bis in den Dünndarm zurücktreiben können[1]).

III. Alkali- und Erdalkali-Kationen sowie der Anionen der Blutflüssigkeit.

Der Einfluß der Kationen und Anionen[2])auf die Darmbewegungen ist nicht annähernd so gründlich untersucht worden wie ihre Wirkungen auf die Herzbewegungen. Auch der Magendarmmuskel ist nur in solchen Salzlösungen motorisch tätig, die die Kationen des Blutes in bestimmtem Gleichgewicht enthalten. In isotonischer Kochsalzlösung stellt der ausgeschnittene Kaninchendünndarm sehr bald seine Bewegungen ein. Ein Zusatz von Ca- und K-Ionen im physiologischen Verhältnis zur Kochsalzlösung wirkt zwar sehr begünstigend, aber um ausgiebige Bewegungen zu erhalten, muß durch geeignete Puffer die Reaktion der Lösung auf die schwach alkalische Seite verschoben werden. Das für die Magendarmbewegungen optimale Verhältnis von Na : K : Ca ist nicht genau festgelegt worden.

Ein starker *Überschuß von Ca* wirkt wie eine *Vermehrung des Mg* auf den isolierten Darm hemmend. Die am Zentralnervensystem so ausgesprochene gegensätzliche Wirkung von Ca und Mg fehlt am Magendarmkanal. Auch nach der Einspritzung in den Blutstrom bewirken die Mg-Salze eine Hemmung der Darmbewegungen, daher sind an der Abführwirkung der in den Magendarmkanal eingeführten Mg-Salze die resorbierten Mg-Ionen nicht nur unbeteiligt, sie wirken vielmehr auf die Peristaltik dämpfend ein.

Die *Herabsetzung der Ca-Ionenkonzentration* durch den Zusatz von Anionen, die mit dem Calcium schwer lösliche oder schlecht dissoziierende Salze bilden (Citrat-, Phosphat-, Oxalat-Ionen usw.), verursacht zunächst eine starke Erregung der Darmbewegungen. Hält aber die Ca-Entziehung längere Zeit hindurch an, so folgt der Erregung eine irreversible Lähmung. Es scheinen jedoch Unterschiede bei den einzelnen Tierarten zu bestehen. Bei Katzen wurde nämlich die bei Kaninchen immer auftretende primäre Erregung der Darmmuskeln durch Citrat vermißt.

Eine *Steigerung der K-Ionen*[3]) bewirkt an allen Abschnitten des Darmrohres zunächst eine Erregung, starke Lösungen von K-Salzen lähmen die nervösen Apparate der Darmwand. Daher wandert die Kontraktion des Darmes, die auf Bestreichen der Serosa mit einem KCl-Krystall einsetzt, nicht so weit aufwärts wie beim gleichen Versuch mit NaCl. K-Mangel erzeugt am ausgeschnittenen Kaninchendarm eine Contractur.

Eine kräftige Förderung der Magendarmbewegungen bis zur Ausbildung von Spasmen und bis zur heftigen Abführwirkung löst die Einwirkung von

[1]) Siehe C. Lüderitz: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 122, S. 1. 1890. — Bayliss, W. M. und E. H. Starling: Journ. of physiol. Bd. 24, S. 99. 1899. — Heer, J. L. de: Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie Bd. 21, S. 1. 1911, und andere.

[2]) Siehe besonders MacCallum: a. a. O. — Loeb: a. a. O. — Meltzer, S. J. und J. Auer: Americ. journ. of physiol. Bd. 14, S. 386. 1905; Bd. 15, S. 387. 1905—1906; Bd. 17, S. 312, 190, 607. 1906—1907; Bd. 20, S. 259. 1907/08. — Starkenstein, E.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 77, S. 45. 1914. — Salant, W. und E. W. Schwartze: Journ. of pharmacol. a. exp. therap. Bd. 9, S. 497. 1917. — Alvarez, W. C.: ebenda Bd. 12, S. 171. 1918. — Rademaekers, A. u. T. Sollmann: Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de térapie. Bd. 29, S. 481. 1924.

[3]) Pohl, J.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 34, S. 87. 1894. — Nothnagel: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 88, S. 1. 1882. — Gross, L. und A. J. Clark: Journ. of physiol. Bd. 57, S. 457. 1923.— Jendrassik, L.: Biochem. Zeitschr. Bd. 148, S. 116. 1924. — Rosenmann, M.: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 29, S. 334. 1922.

Bariumsalzen aus. Der Angriff dieser Erregung liegt außerhalb der Nervenelemente, nach Magnus ist Ba auch am plexusfreien Präparat wirksam[1]).

Die *Ammoniumsalze* lähmen den Darm[2]).

Unter den Anionen sind die *Chloride* nicht notwendig zur Erhaltung der Bewegungen der Darmmuskeln. Denn in einer mit den Salzen der Bromwasserstoffsäure angesetzten Ringerlösung zeigen die ausgeschnittenen Darmstreifen sogar eine bessere Rhythmizität als in der normalen Ringerlösung[3]).

Die *Bicarbonationen* sind nach Rona und Neukirch[4]) für die Pendeltätigkeit der ausgeschnittenen Darmstücken von großer Bedeutung; in hohen Bicarbonatkonzentrationen sind die Bewegungen viel bessere als in dünnen Lösungen. Da in bicarbonatfreien Salzlösungen, die durch geeignete Puffer auf die optimale Reaktion gebracht wurden, die Bewegungen nicht entfernt so ausgiebig sind wie in bicarbonathaltigen Lösungen, scheint eine primäre Wirkung der Bicarbonationen und nicht ein indirekter Einfluß der Reaktion vorzuliegen.

Viele *Fettsäureionen* erregen den ausgeschnittenen Kaninchendünndarm. Die Reihenfolge der Wirkungsstärke ist in absteigender Richtung geordnet nach Le Heux[5]): Essigsäure-, n-Buttersäure-, Propionsäure-, Ameisensäure-, Isovaleriansäure-, Benzoesäure-, Bernsteinsäure-Ion. Da die Ester, die Cholin mit diesen Säuren bildet, etwa in gleicher Reihenfolge erregend wirken, hält Le Heux es für wahrscheinlich, daß die Salze jener Säuren auf dem Wege einer Cholinesterbildung erregend wirken, zumal die Erregung fehlt, wenn man vor dem Salzzusatz das Cholin des Darmes durch Waschen entfernt hat.

IV. Blutgase, Reaktion, Erstickung, Blausäure.

Der Einfluß der *Erstickung* auf die Magendarmbewegungen ist abhängig davon, ob die Organe in Verbindung mit dem Zentralnervensystem stehen oder durch Entnervung oder Herausnahme derselben beraubt wurden. Bei der Erstickung eines normalen Tieres treten bekanntlich starke Erregungen der peristaltischen Tätigkeit oder Spasmen der Muskeln auf. An diesen Erscheinungen scheinen hauptsächlich zentrale Einflüsse, die den Darm durch die Vagi erreichen, beteiligt zu sein. Denn die Darmerregung, die mit Beginn der Cyanose und der allgemeinen Krämpfe einzusetzen pflegt, fehlt nach Vagotomie oder Atropin[6]); es sind diese Angaben aber nicht unwidersprochen geblieben[7]).

Wird die Erstickung durch Aortenkompression herbeigeführt, also mit einer Methode, bei der das Gehirn an der Erstickung nicht teilnimmt, so tritt fast ausnahmslos eine reine Hemmung der Darmbewegungen ein[8]) (s. Abb. 133). Sie wird auch nach der Splanchnicotomie[9]) und am ausgeschnittenen Darm beob-

[1]) Magnus, R.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 108, S. 1. 1905. — Kress, K.: ebenda Bd. 109, S. 608. 1905. — MacCallum: a. a. O.

[2]) Rona, P. und P. Neukirch: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 146, S. 371. 1912.

[3]) Kruse, Th.: Journ. of pharmacol. a. exp. therapie Bd. 14, S. 149. 1919.

[4]) Rona, P. und P. Neukirch: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 148, S. 273. 1912. — Siehe auch King, C. E. und J. C. Church: Americ. journ. of physiol. Bd. 66, S. 414. 1923.

[5]) Heux, J. W. le: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 190, S. 280. 1921.

[6]) Sanders, H.: Zentralbl. f. med. Wiss. 1879, S. 479. — Braam Houckgeest, van: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 6, S. 266. 1872. — Jacobj, C.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 29, S. 171. 1892.

[7]) Mayer, S. und B. Basch: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 2, S. 391. 1869. — Bokai, A.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 23, S. 209. 1887. — Lurje, H.: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 46, S. 425. 1925.

[8]) Siehe bei W. Frey: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 31, S. 64. 1923.

[9]) Hotz, G.: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 20. 1909.

achtet[1]). Die Unterbrechung der Sauerstoffversorgung bewirkt einen sofortigen Abfall des Tonus, dabei gehen die Pendelbewegungen zunächst noch ungestört weiter und der Darm wird unempfindlich gegen Adrenalin oder Pilocarpin.

Nach Mansfeld[2]) ist die *Kohlensäure* einer der normalen Reize für die Bewegungen des Darmes; in kohlensäurefreien Lösungen hören nach ihm die Darmbewegungen auf. Andererseits wird durch eine Vermehrung der Kohlensäure in der ein isoliertes Darmstück umspülenden Salzlösung, sofern diese die für die Darmbewegungen optimale Reaktion hat, ein spezifischer fördernder Einfluß ausgeübt, den andere Säureanionen nicht im gleichen Maße zeigen[3]). Vielleicht ist diese Förderung aber nur die Folge einer Verbesserung der Ca-Ionisation. Höhere Kohlensäurespannungen vermindern den Tonus und unterdrücken die Pendelbewegungen.

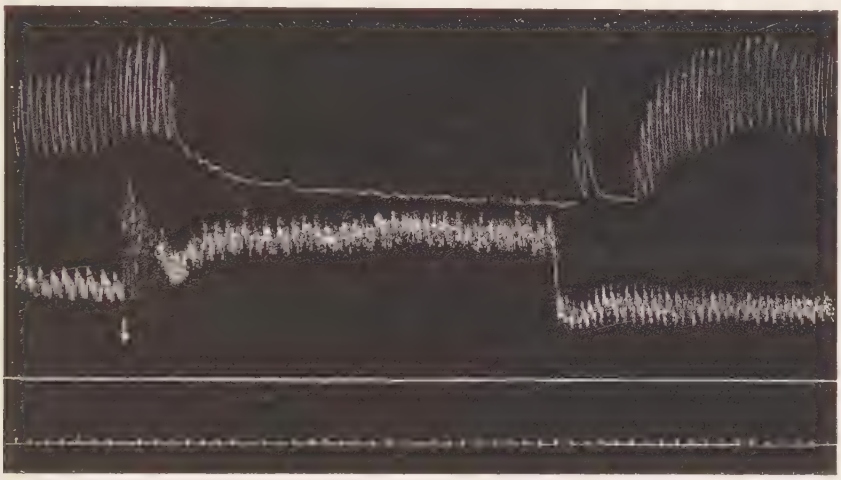


Abb. 133. Einfluß der Aortenabklemmung auf die Bewegungen des Dünndarmes des Hundes. (Gummiblase im Dünndarm.) (Nach Bayliss und Starling.)

Die für die Darmbewegungen optimale *Reaktion* liegt bei der normalen Reaktion des arteriellen Blutes. Eine geringe Verschiebung nach der sauren Seite bis eben über die Neutralität hinaus bringt den Tonus der ausgeschnittenen Darmstücke zur Abnahme und bei etwas weiterer Verschiebung in das saure Gebiet hinein erlöschen auch die rhythmischen Bewegungen. Hierbei wirkt die Kohlensäure schwächer lähmend wie die eine gleich starke Reaktionsverschiebung auslösende Salzsäuregabe. Rasche Verschiebung der Reaktion nach der alkalischen Seite hemmt ebenfalls nach einer anfänglichen Erregung die rhythmische Tätigkeit[4]).

Die *Blausäure*[5]) übt auf den überlebenden Darm in schwachen Konzentrationen eine erregende, in starken Konzentrationen eine lähmende Wirkung aus.

[1]) Siehe bei Frey: a. a. O. und L. Gross und A. J. Clark: Journ. of physiol. Bd. 57, S. 457. 1923.

[2]) Mansfeld, G.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 151, S. 407. 1913.

[3]) Rona, P. und P. Neukirch: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 148, S. 273. 1912. — Guggenheim, M. und W. Löffler: Biochem. Zeitschr. Bd. 72, S. 322. 1916. — Gayda, T.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 151, S. 407. 1913. — Evans, C. L. und S. W. F. Underhill: Journ. of physiol. Bd. 58, S. 1. 1923, und andere.

[4]) Rona und Neukirch: a. a. O. — Evans und Underhill: a. a. O. — McPhedran Fraser, L.: Americ. journ. of physiol. Bd. 72, S. 119. 1925. — Adam, A.: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 38, S. 378. 1924.

[5]) Hatzama, F.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 105, S. 88. 1925.

V. Organische Bestandteile des Blutes.

Während frisches *Blut* beim Zusatz zu einer hirudinhaltigen Ringerlösung ein darin aufgespanntes Darmstück nicht erregt, löst der Zusatz von defibriniertem Blut oder von Serum nach kurzer Hemmung eine starke Erregung aus. Die hemmende Substanz ist adialysabel, die erregende dialysabel und hitzebeständig[1]).

Geringe Mengen *Traubenzucker*[2]) begünstigen in sehr auffallender Weise die Bewegungen eines in traubenzuckerfreier Salzlösung befindlichen Dünndarmstückes. Besonders an ermüdeten Präparaten löst der Traubenzucker eine mächtige Steigerung der Pendelbewegungen aus. Nahezu ebenso wirksam ist d-Mannose, während andere Mono- oder Di-Saccharide wenig oder gar nicht wirksam sind. Da nur die erregend wirksamen Zucker vom Darme abgebaut werden können, nehmen Rona und Neukirch an, daß sie als Nährmaterial fördernd wirken. Le Heux hält es für möglich, daß die aus dem Traubenzucker intermediär entstehende Brenztraubensäure durch Verbindung mit Cholin und Bildung des hoch wirksamen Esters die fördernde Wirkung entfaltet. *Aminosäuren* und *Harnstoff* sind von geringer Wirkung[3]).

VI. Eiweißabbauprodukte, Organauszüge.

Vielleicht stehen die Gerinnungssubstanzen des Blutes und die erregenden Substanzen, die in Gewebsauszügen nachgewiesen wurden, zu den Eiweißabbauprodukten in näherer Beziehung. Darmerregende Substanzen scheinen in allen Gewebsauszügen vorhanden sein zu können. Praktische Bedeutung gewann der von Zuelzer unter dem Namen *Hormonal* eingeführte Auszug aus der Milz. In mancher Hinsicht ähnelt dessen Wirkung der der *Peptone* und des *Histamins*[4]).

VII. Hormone.

Weiland entdeckte 1912, daß aus dem überlebenden isolierten Darm eine Substanz in die umspülende Salzlösung ausgezogen wird, die darmerregende Wirkungen hat[5]). Le Heux identifizierte diese Substanz mit *Cholin*. Auf die parasympathischen Beziehungen der erregenden Substanz hatte schon das antagonistische Verhalten des Atropins hingewiesen. Wie das Cholin, läßt sich die erregende Substanz durch Acetylierung in den ungemein viel wirksameren Acetylester überführen. 100 g Kaninchendünndarm geben in einer Stunde etwa 3—4 mg

[1]) Laewen, A. und R. Dittler: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 3, S. 1. 1914. — Dittler, R.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 157, S. 453. 1914; Zeitschr. f. Biol. Bd. 68, S. 223. 1918. — Weiland, W.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 147, S. 171. 1912. — Anitschkow, S. W. und W. W. Ornatski: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 44, S. 622. 1925.

[2]) Neukirch, P. und P. Rona: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 144, S. 555. 1912. — Rona, P. und P. Neukirch: ebenda Bd. 148, S. 273. 1912. — Heux, J. W. le: ebenda Bd. 190, S. 280. 1921.

[3]) Rona, P. und P. Neukirch: a. a. O. — Guggenheim, M. und W. Löffler: a. a. O.

[4]) Siehe hierzu Popielski, L.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 121, S. 239. 1908; Bd. 128, S. 191. 1909. — Zuelzer, Dohrn und Marxer: Berlin. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 46. — Dittler, R. und R. Mohr: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 75, H. 3/4; Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 25, S. 902. 1913. — Olivecrona, H.: Journ. of pharmacol. a. exp. therap. Bd. 17, S. 141. 1921. — Jvy, A. C. und D. A. Vloedmann: Journ. of physiol. Bd. 66, S. 140. 1923.

[5]) Weiland, W.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 147, S. 171. 1912. — Heux, J. W. le: ebenda Bd. 173, S. 8. 1918. — Kühlwein, M. v.: ebenda Bd. 191, S. 99. 1921. — Arai, K.: ebenda Bd. 195, S. 390. 1922. — Frey, W.: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 31, S. 64. 1923. — Zunz, E. und F. Tysebaert: Journ. of pharmacol. a. exp. therap. Bd. 8, S. 325. 1916. — Sawasaki, H.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 210, S. 322. 1925. — Girnot, O.: ebenda Bd. 207, S. 469. 1925.

Cholin an die umgebende Salzlösung ab. Daß der Gehalt des Darmes an Cholin groß genug ist, die Erregbarkeit anzuregen, folgt aus der Tatsache, daß dem allmählichen Herausdiffundieren ein Verlust an Motilität parallel geht, und daß gleichzeitig die das Cholin aufnehmende Salzlösung darmerregend wirksam wird. Mit Recht wird deshalb das Cholin als physiologisch bedeutsame Erregungssubstanz des Darmes aufgefaßt.

Zu der wichtigen Frage, ob Störungen der Darmtätigkeit über eine Abnahme, Vermehrung oder Aktivierung des Cholins vorkommen, wurde schon oben erwähnt, daß gewisse Fettsäuren wahrscheinlich durch die Bildung hochwirksamer Cholinester erregend wirksam sind, und daß vielleicht die fördernde Wirkung des Traubenzuckers gleichen Ursprunges ist. Dagegen gelang es nicht, die Darmlähmung, die nach einer Chloroformvergiftung oder bei einer chemisch erzeugten Peritonitis eintritt, mit einer Cholinverarmung in Beziehung zu bringen. Auch während der Ruhe des Darmes hungernder Tiere finden sich im Darme normale Cholinwerte, durch Sauerstoffmangel oder Atropin wird die Cholinabgabe aus einem Darmstück nicht beeinflußt. Dagegen ist nach Morphin die Bildung des erregenden Darmhormones gehemmt. (Über die pharmakologische Darmwirkung des Cholins s. S. 533.)

Zuelzer ist der Ansicht, daß die erregende Substanz, die sich aus der Milz (*Hormonal*) ausziehen läßt, die physiologische Bedeutung eines Hormones habe. Aber da die Abgabe dieses chemisch noch unbekannten Körpers in das Blut noch nicht nachgewiesen ist, und da die Milzentfernung keinen Einfluß auf die Darmbewegungen hat, ist diese Annahme wenig begründet.

Unter den Drüsen mit innerer Sekretion ist bei der Schilddrüse, dem Hypophysenhinterlappen und der Nebenniere die hormonale Fernwirkung auf die Darmtätigkeit nicht bewiesen, aber im Bereich der Möglichkeit.

Durch *Schilddrüsen*auszüge werden die Darmbewegungen der Versuchstiere angeregt. Ob diese Förderung auf das für die Schilddrüse charakteristische Hormon zurückzuführen ist, muß bezweifelt werden, da Thyroxin diese Wirkung vermissen läßt[1]).

Die *Hypophysenhinterlappen*auszüge[2]) fördern auch im Tierversuche die Darmtätigkeit, so daß sie Kotentleerungen auslösen. Am isolierten Darm ist die Wirkung komplexer Natur. Der Dünndarm wird nur in seinen unteren Abschnitten erregt, am Dickdarm folgt einer anfänglichen Hemmung eine kräftige Zunahme des Tonus und der Bewegungen.

Bei der *Nebennieren*zerstörung wird klinisch nicht selten Diarrhöe beobachtet. Da bei der Addisonschen Krankheit in der Regel auch das Mark der Nebennieren zerstört ist, dieses aber das darmhemmende Adrenalin sezerniert, liegt die Annahme nahe, das der Fortfall des darmhemmenden Sekretes peristaltikfördernd wirkt. Das Ergebnis der Tierversuche spricht jedoch gegen die Berechtigung einer solchen Annahme. Der normale Sekretionsstrom aus dem Nebennierenmark ist zu gering, als daß er eine wirksame Dauerhemmung der Magendarmbewegungen bewirken könnte. Dagegen ist es wohl möglich, daß unter bestimmten Bedingungen der Sekretionsstrom eine solche Stärke erreicht, daß die Darmbewegungen gehemmt werden. Zu denken ist an die das Adrenalin-

[1]) Boenheim, F.: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 32, S. 179. 1923. — Deusch, G.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 142, S. 1. 1923. — F. S. Hammelt: Americ. journ. of physiol.. Bd. 56. 1921. — Overhamm, G.: Noch unveröffentlichte Versuche.

[2]) Bayer, G. und L. Peter: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 64, S. 204. 1911. — Führer, H.: Biochem. Zeitschr. Bd. 76, S. 232. 1916. - Zondek, B.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 180, S. 68. 1920. — Dixon, W. E.: Journ. of physiol. Bd. 57, S. 129. 1923. — Kaufmann, M.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1926 und andere.

zentrum im verlängerten Marke erregenden Gifte und an reflektorische Erregungen desselben (Schmerz, Schreck).

Die nach dem Ausfall der *Nebenschilddrüsen* häufig eintretenden Pylorospasmen sind wohl die Folge der Verminderung des Kalkgehaltes im Blute. Der Darm ist gegen Kalkverarmung so wenig empfindlich, daß trotz des starken Absinkens des Blutcalciumgehaltes, der der Entfernung der Nebenschilddrüsen im Tierversuche folgt, keine gröberen Störungen der Nahrungsbeförderung zu sehen ist.

Über die Darmwirkung der anderen innersekretorisch tätigen Drüsen liegen nur so spärliche Angaben vor, daß sich sichere Beziehungen noch nicht ableiten lassen.

VIII. Äußere Sekrete.

Unter den äußeren Sekreten sind hier nur die von Interesse, die in den Magendarmkanal ergossen werden. Im besonderen ist die Frage zu beantworten, ob das Sekret der Magendrüsen, der Leber und der Pankreasdrüse den Ablauf der Bewegungen beeinflußt.

Daß die *Sekretion der Magendrüsen*, d. h. also die Acidität des Mageninhaltes auf den Ablauf der Magenbewegungen, im besonderen auf das Spiel des Pförtners von bedeutendem Einfluß ist, wird an anderer Stelle dieses Handbuches näher erörtert. Hier sei nur kurz erwähnt, daß der bekannte Einfluß der Salzsäure auf den Pylorus vom Dünndarm aus zustande kommt; er ist nämlich nur so lange zu erhalten, als ein Stück des Dünndarmes unterhalb des Pylorus erhalten ist[1]). Auch die Darmbewegungen werden durch die *Reaktion des Darminhaltes* reflektorisch beeinflußt. Die rhythmischen Darmbewegungen werden überall gehemmt, wenn unterhalb der beobachteten Stelle 0,25 proz. Salzsäure auf die Schleimhaut gebracht wird. Die reflektorische Natur dieser Hemmung ist dadurch erwiesen, daß die lokale Anästhesierung der Schleimhaut die Hemmung verhindert[1]). Aus diesen Beobachtungen folgt, daß der Mechanismus der Neutralisation des Mageninhaltes durch den Rückfluß von Galle und Pankreassekret auch für den Ablauf der Dünndarmbewegungen von Bedeutung ist.

Wenn man der Flüssigkeit, die ein ausgeschnittenes Darmstück umspült, *Galle* zusetzt, so werden die Bewegungen des Stückes unterdrückt[2]). Aus dieser Tatsache hat man geschlossen, daß auch unter physiologischen Bedingungen die in das Darmlumen ergossene Galle den Nahrungstransport durch den Dünndarm hemmen dürfte. Aber dieser Schluß scheint nicht berechtigt, wenn wir uns daran erinnern, daß die in das Darminnere gegebenen Mittel nur sehr schwer bis zur Darmmuskulatur vordringen können. Tatsächlich sind denn auch die Versuche, in denen die Galle in das Darmlumen eingeführt wurde, wenig überzeugend verlaufen, und es ist noch nicht sicher entschieden, daß die Galle vom Lumen aus die Darmbewegungen hemmt. Von der Mastdarmschleimhaut aus erregen dagegen die Galleklysmen auf eine noch nicht näher analysierte Weise, wohl durch sensible Reizung, den Dickdarm und Mastdarm zur Defäkationsbewegung[3]). Die Bewegungen der Darmzotten werden durch Aufbringen von etwas Galle angeregt.

[1]) Best, Fr. und O. Cohnheim: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 69, S. 113. 1910; Dtsch. med. Wochenschr. 1910, S. 2388.

[2]) Eckhard: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 13, S. 49. 1899. — Schlüpbach, A.: Zeitschr. f. Biol. Bd. 51, S. 1. 1908. — D'Errico, G.: ebenda Bd. 54, S. 286. 1910. — Laewen, A. und R. Dittler: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 3, S. 1. 1914. — Guggenheim, M. und W. Löffler: Biochem. Zeitschr. Bd. 72, S. 303. 1915. — Alvarez, W. C.: Journ. of pharmacol. a. exp. therap. Bd. 12, S. 171. 1919. — Schwarz, C.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 202, S. 509. 1923.

[3]) Hallion, L. und H. Nepper: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 63. 1907. — Singer, G. und K. Glaessner: Kongr. f. inn. Med. Bd. 28, S. 407. 1911.

Da nach Best und Cohnheim wie die Salzsäure so auch das Öl von der Darmschleimhaut aus reflektorisch die Tätigkeit der höheren Abschnitte des Dünndarmes hemmt, so wird Mangel an Galle bei ölhaltiger Kost den Ablauf der Darmbewegungen vermutlich indirekt beeinflussen.

IX. Mittel mit Beziehung zum autonomen System.

Der doppelten Innervation des Magendarmschlauches sowohl durch sympathische wie durch parasympathische Bahnen entsprechend haben alle zum autonomen Nervensystem in Beziehung stehenden Mittel ausgesprochene Wirkungen auf die Bewegungen des Magendarmkanales.

Bei der näheren Analyse der Wirkungen des *Adrenalins* auf den Ablauf der Magen- und Darmbewegungen der Warmblüter ergab sich, daß diese sich überall mit den Wirkungen einer Reizung der sympathischen Nervenfasern decken. Neben einer Hemmung der Hauptabschnitte beobachtet man bei der Adrenalineinwirkung wie beim Sympathicusreiz eine Erregung bestimmter Stellen des Magendarmrohres. Die Adrenalinwirkungen (Ott, Boruttau, Langley) bleiben wie bei den anderen adrenalinempfindlichen Organen auch nach der Degeneration der sympathischen Nerven erhalten und Ergotoxin unterdrückt die fördernden, erst in stärkeren Konzentrationen auch die hemmenden Wirkungen des Adrenalins auf die Magendarmmuskeln.

Nach einer intravenösen Adrenalineinspritzung werden Tonus, Peristaltik und Pendelbewegungen des Magens, Dünndarmes und Dickdarmes gehemmt, so daß die Fortbeförderung einer Kontrastmahlzeit vor dem Röntgenschirm in allen Abschnitten langsamer verläuft[1]). Diese Hemmungen werden schon durch sehr kleine Adrenalinmengen erhalten. Bei Dauereinläufen in die Vene fand man bei Fleischfressern den Darm empfindlicher als den Blutdruck, beim Kaninchen liegt der darmhemmende Schwellenwert dagegen meist über dem blutdrucksteigernden[2]).

Erregend soll das Adrenalin auf den ausgeschnittenen Dünndarmmuskel einwirken, wenn die Konzentrationen sehr schwach sind[3]) und am Magenmuskel können auch stärkere Konzentrationen gelegentlich fördernd wirken[4]). Reine oder fast reine Erregung löst dagegen das Adrenalin an den Sphincteren[5]) sowie an der Muscularis mucosae und der Zottenmuskulatur[6]) aus.

Die Hydroxyphenylamine, die am Gefäßsystem bekanntlich zum großen Teil sympathicusartige Wirkungen haben, so daß sie Adrenalin den Gefäßtonus erhöhen, lassen am Darme meist Beziehungen zum Sympathicus vermissen und zeigen merkwürdige artspezifische Unterschiede. So wird durch *Tyramin* (Oxyphenyläthylamin) der Dünndarm des Meerschweinchens und des Kaninchens erregt, der der Fleischfresser dagegen gehemmt[7]).

[1]) Katsch, G.: Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 21, S. 159. 1914.

[2]) Hoskins, R. G. und C. W. Mc Clure: Americ. journ. of physiol. Bd. 31, S. 59. 1912. — Trendelenburg, P. und K. Fleischhauer: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 1, S. 369. 1913. — Durant, R. G.: Americ. journ. of physiol. Bd. 72, S. 314. 1925.

[3]) Hoskins, R. G.: Americ. journ. of physiol. Bd. 29, S. 363. 1912. — Tashiro, K.: Tohoku Journ. of exp. med. Bd. 1, S. 102. 1920.

[4]) Smith, A.: Americ. journ. of physiol. Bd. 46, S. 232. 1918.

[5]) Elliott, T. R.: Journ. of physiol. Bd. 32, S. 401. 1905. — Dale, H. H.: ebenda Bd. 34, S. 163. 1906. — Kuroda, M.: Journ. of pharmacol. a. exp. therap. Bd. 9, S. 187. 1917. — Klee, Ph.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 133, S. 265. 1920.

[6]) Gunn, J. A. und J. W. F. Underhill: Quart. journ. of exp. physiol. Bd. 8, S. 275. 1914.

[7]) Kuyser, A. und J. A. Wijsenbeek: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 154, S. 16. 1913. — Quagliarello, G.: Zeitschr. f. Biol. Bd. 64, S. 263. 1914, und andere.

Die fördernden Wirkungen, die der Sympathicusreiz auf glatte Muskeln äußert, lassen sich bekanntlich durch *Ergotoxin* unterdrücken, so daß z. B. der Sphincter ileocoecalis nicht mehr tonisch erregt wird. Die Hauptabschnitte des Magendarmkanales werden durch Mutterkornpräparate und Ergotoxin erregt, dann gelähmt[1]). Die Erregung dürfte unabhängig von der autonomen Innervation durch unmittelbare Einwirkung auf die Muskulatur zustande kommen. *Apokodein* kann die gesamten Sympathicuswirkungen auf den Magendarmkanal aufheben[2]). Nach subcutaner Einspritzung wirkt es stark abführend und man hat hierin die Folge des Fortfalles der sympathischen Hemmungen sehen wollen. Wohl mit Unrecht, denn die anatomische Ausschaltung der sympathischen Innervation wirkt, wie oben erwähnt wurde, nicht annähernd so stark fördernd auf die Peristaltik ein.

Aus der großen Zahl der am parasympathischen Apparat des Darmes angreifenden Mittel seien hier als wichtigste Vertreter der parasympathischen Erreger Pilocarpin, Physostigmin und Cholin und von den parasympathischen lähmenden Substanzen Atropin näher betrachtet. Während bei der erst genannten Gruppe die allgemeinen Beziehungen zum Parasympathicus auch am Magendarmkanal klar hervortreten, liegen die Verhältnisse bei Atropin verwickelter und sie sind noch unvollkommen geklärt.

Aus Vergiftungsversuchen mit *Pilocarpin und Physostigmin* ist bekannt, daß durch diese Mittel der gesamte Verdauungskanal der verschiedenen Warmblüter in stärkste Erregung versetzt wird. Sehr bald nach der Einspritzung setzen Diarrhöen ein, die mit Schmerzäußerungen verbunden sind. Bei der Röntgendurchleuchtung des Menschen[3]) beobachtet man nach Pilocarpin tiefe spastische Einkerbungen zwischen den Haustren des Kolons. Die Darmtätigkeit ist unkoordiniert, teilweise ist die Fortbeförderung stark beschleunigt, an anderen Stellen bereiten Spasmen Hindernisse. Durch das Bauchfenster eines Kaninchens sieht man neben verstärktem Pendeln und starker peristaltischer Tätigkeit ebenfalls Spasmen im Dünndarm und Dickdarm[4]).

Am ausgeschnittenen Darm[5]) wird bei vorsichtigem Zusatz zunächst nur der Tonus erhöht und die Pendelbewegungen werden ausgiebiger, dabei werden die peristaltischen Wellen bei abnorm geringer Füllung ausgelöst (Abb. 134). Stärkere Konzentrationen bewirken einen krampfartigen Spasmus der Ring- und Längsmuskeln des Darmes. Ist der Darm gefüllt, so werden zwischen spastisch kontrahierten Bändern liegende Abschnitte passiv gedehnt, so daß der Darm Rosenkranzform annimmt. Auch die Sphincteren werden durch die parasympathischen Reizmittel zu vermehrten rhythmischen Schwankungen und zu tonischer Kontraktion erregt.

Der Angriff der parasympathischen Reizmittel liegt in Elementen der Darmwandung, und zwar zum Teil jenseits des Auerbachschen Plexus. Denn Magnus u. a. beobachteten die tonische Erregung auch an plexusfreien Präparaten und

[1]) Meltzer, S. J. und J. Auer: Americ. journ. of physiol. Bd. 20, S. 259. 1907/08. — Kauffmann, F. und W. Kalk: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 36, S. 344. 1923.

[2]) Dixon, W. E.: Journ. of physiol. Bd. 30, S. 97. 1904. — Kress, K.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 109, S. 608. 1905. — Krayer, O.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 111, S. 60. 1926.

[3]) Bergmann, G. v. und G. Katsch: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 39, S. 1294. 1913. — Siehe auch G. Ganter und K. Stattmüller: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 42, S. 143. 1924. — Ganter, G.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 103, S. 84. 1924.

[4]) Katsch, G.: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 12, S. 253. 1913.

[5]) Magnus, R.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 108, S. 1. 1905. — Neukirch, P.: ebenda Bd. 147, S. 153. 1912. — Trendelenburg, P.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 81, S. 55. 1917. — Kuroda, M.: Journ. of pharmacol. a. exp. therap. Bd. 9, S. 187. 1916. — Baur, M.: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 44, S. 540. 1925, und andere.

Physostigmin (nicht dagegen Pilocarpin) erregt diese gelegentlich zu rhythmischer Tätigkeit. Außerdem erregen schon schwache Konzentrationen den Auerbachschen Plexus.

Cholin erregt die Magendarmbewegungen etwa in gleicher Weise wie Pilocarpin und Physostigmin. Bei Katzen und Kaninchen wurde nach intravenösen Cholineinspritzungen eine Verstärkung der Magenperistaltik, der Dünndarm- und Dickdarmbewegungen sowie Darmentleerung und eine Beschleunigung des Nahrungstransportes festgestellt (Abb. 135). Cholin erwies sich auch bei der im Verlaufe einer Chloroformnarkose auftretenden Darmlähmung sowie bei der peritonitischen Magendarmlähmung der Katze als gut brauchbares peristaltikförderndes Mittel[1]). Manche Ester des Cholins, wie besonders das Acetylcholin, sind dem Cholin an Wirkungsstärke weit überlegen (s. a. S. 528).

Im Gegensatz zu den parasympathisch erregenden Mitteln ist die Darmwirkung des wichtigsten parasympathisch lähmenden Mittels, des *Atropins*, komplexer Natur; die Atropinwirkungen auf den Magendarmkanal sind nur zum Teil die Folge einer Lähmung der Parasympathicusperipherie.

Zu erwarten wäre, daß analog wie an der Iris, dem Herzen usw. durch Atropin alle parasympathischen Einflüsse in Fortfall kämen und die Hauptabschnitte des Verdauungskanales beruhigt würden. Eine solche glatte Ruhigstellung ist aber nur ausnahmsweise beobachtet worden: So wird der ausgeschnittene Meerschweinchendünndarm durch schwache Lösungen des Atropins unter Abfall des Tonus gelähmt, so daß er auf Füllung nicht mehr mit peristaltischer Tätig-

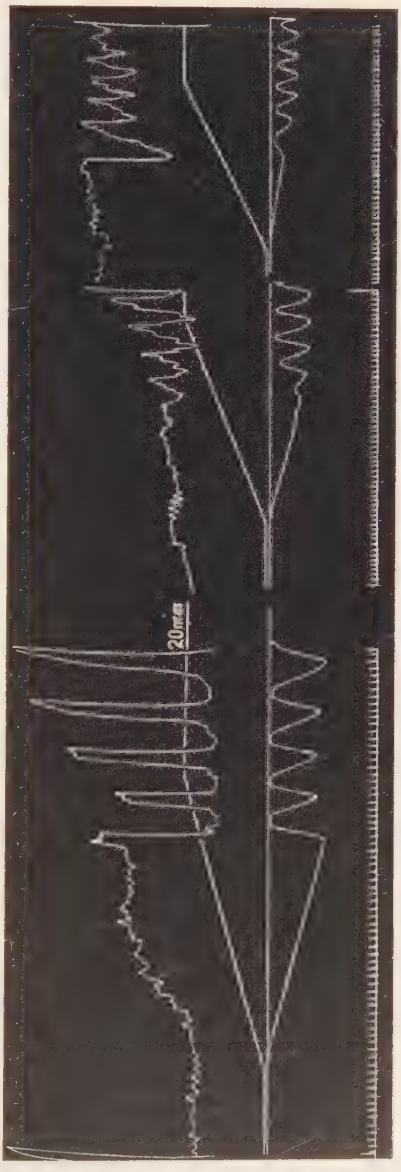


Abb. 134. Meerschweinchendünndarm. Längsmuskelschreibung. Dehnungsdruck und Darmvolumen. Links: im Beginn des Versuches; Mitte: $^1/_2$ Minute nach Pilocarpin HCl 1:1 Million; rechts: $3^1/_2$ Minute nach Pilocarpin HCl 1:1 Million.

[1]) Magnus, R.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 108, S. 1. 1905; Bd. 123, S. 95. 1908. — Kress, K.: ebenda Bd. 109, S. 608. 1905. — Unger, M.: ebenda Bd. 119, S. 337. 1907. — Hirz, C.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 74, S. 318. 1913. — Lidth de Jeude, P. van: Dissert. Utrecht 1916; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 170, S. 523. 1918. — Trendelenburg, P.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 81, S. 55. 1917. — Glant, O. H. und G. N. Miller: Journ. of pharmacol. a. exp. therap. Bd. 27, S. 361. 1926. — Isaac, K. und G. Noah: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 42, S. 661. 1924, und andere.

keit antwortet. Auch am Kaninchendarm, der in situ untersucht wurde, fand man zum Teil eine reine Hemmung der Peristaltik, aber in anderen Versuchen trat eine deutliche Erregung auf. Am ausgeschnittenen Kaninchendarm wird die Peristaltik meist nicht oder nur für kurze Zeit gelähmt, meist wird sie kräftig erregt. Beim Hunde schließlich fanden Bayliss und Starling den von ihnen beschriebenen, in situ ausgelösten peristaltischen Reflex atropinfest, während Trendelenburg am ausgeschnittenen Organ die Peristaltik auf Atropin ausnahmslos schwinden sah. Nahezu ebenso verwirrend sind die Angaben über das Verhalten der Pendelbewegungen nach Atropin. Am isolierten Katzen- und Kaninchendünndarm überwiegt zweifellos die erregende Wirkung über die hemmende, die nur selten und besonders nach kleinen Gaben auftritt; die Pendelbewegungen des in situ gelassenen Dünndarmes des Kaninchens werden hingegen wieder oft rein gehemmt (Abb. 136). Die Erregung der Pendeltätigkeit wird nach Magnus am Auerbachschen Plexus ausgelöst[1]).

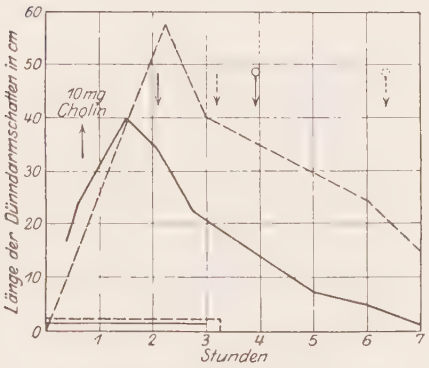


Abb. 135. Einfluß des Cholins auf die Beförderung eines Bariumsulfatbreis bei Katzen. Horizontale Linien unten = Dauer der Magenfüllung. ↓ = Füllung des proximalen Kolons. ♀ = Füllung des distalen Kolons. Durchschnittswerte bei Tieren ohne Cholin: gestrichelte Linie. Durchschnittswerte bei Tieren mit Cholin (10 mg subcutan): ausgezogene Linien. (Nach Le Heux.)

Die Wirkung der Vagusreizung wird am Darmkanal von Atropin zum Teil viel schwerer aufgehoben, als dies bei den anderen vom Vagus innervierten Organen der Fall ist, ja bei einigen Tierarten wie beim Hunde schwächt Atropin den Vagusreizeffekt nicht ab[2]).

Schwer zu deuten sind auch die Ergebnisse der Atropinversuche am Magen: im normalen Zustand wird zwar der Magen der Katze durch Atropin wie durch

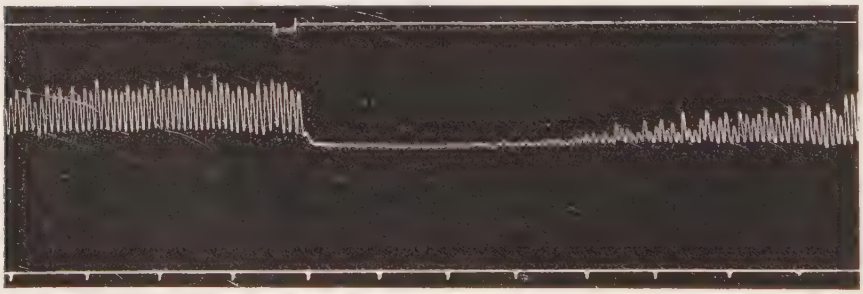


Abb. 136. Dünndarmbewegungen beim Kaninchen. $^1/_2$ mg Atropinsulfat intravenös.

eine Kälteausschaltung des Vagus hemmend beeinflußt, so daß der Tonus absinkt und die Peristaltik nachläßt. Unerklärlich bleibt, warum Atropin wohl die Magenperistaltik nicht aber Spasmen der Magenmuskulatur aufhebt. Da Atropin die Peristaltik auch dann beruhigt, wenn nicht nur die Vagus-, sondern

[1]) Magnus, R.: A. a. O.
[2]) Bayliss und Starling: a. a. O. — Cushny, R.: Journ. of physiol. Bd. 41, S. 233. 1910.

auch die Sympathicusinnervation des Magens durchschnitten war, ist anzunehmen, daß die Atropinwirkung nicht nur durch periphere Vaguslähmung zustande kommt[1]). Obwohl also Atropin nicht bei allen Tierarten den Vagusreiz am Darme unwirksam macht, verhindert und löst es mit Sicherheit die durch parasympathische Reizmittel, wie Pilocarpin, Physostigmin, Cholin auslösbaren Spasmen[1]).

Le Heux[2]) sucht die zahlreichen Widersprüche, die sich bei der Untersuchung der Darmwirkung des Atropins ergaben, dadurch zu erklären, daß er annimmt, die Atropinhemmung trete nur dann ein, wenn Cholin im Darme enthalten ist und den Darm in einem Dauererregungszustand hält. Die hemmende Wirkung verschwindet nämlich, sobald durch längeren Aufenthalt einer ausgeschnittenen Darmschlinge der Cholingehalt herabgesetzt ist. Auch der ausgeschnittene Meerschweinchendünndarm, der im Normalzustand rein gehemmt wird, zeigt nun Erregung. Unerklärt bleibt aber, warum nach der Unterdrückung der Cholinerregung am normalen Darm nicht die am cholinfreien Darm beobachtete Erregung in Erscheinung tritt.

Der Sphincterentonus (Pylorus und Sphincter ileocoecalis) wird beim Tier durch Atropin nicht aufgehoben, der isolierte Sphincter ileocoecalis zeigt vielmehr Tonusanstieg und Zunahme der Pendelbewegungen[3]).

Beim Menschen scheint Atropin die Magenspasmen nicht mit Sicherheit lösen zu können, dagegen werden die Darmbewegungen gehemmt, der Tonus des Dünndarmes sinkt ab, die Dickdarmbewegungen werden gehemmt[4]).

Durch *Nicotin* werden die Verbindungen des Magendarmkanales mit dem Zentralnervensystem unterbrochen. Die Leitung der Splanchnicusbahnen wird in den Ganglien gelähmt, so daß die präganglionäre Bahn unerregbar wird, während die postganglionäre Bahn die Erregung weiter leiten kann (Nasse, Langley). Ebenso schwindet nach Nicotin die Erregbarkeit der Vagusbahnen, die zum Darme ziehen (Bayliss und Starling), offenbar ebenfalls infolge einer Ausschaltung der im Darme gelegenen Ganglienzellen, denn Pilocarpin ist nach Nicotin noch wirksam. Wie auch an anderen autonomen Ganglien geht der Lähmung eine Erregung voraus. Nach größeren Nicotingaben kehrt die Vaguserregbarkeit wieder[5]). Da am isolierten Dünndarm nur die parasympathischen, nicht die sympathischen Ganglien erhalten sind, ist an ihm bei vorsichtiger Nicotinvergiftung zunächst ein Anstieg des Tonus und eine Erleichterung des Zustandekommens der peristaltischen Tätigkeit zu beobachten, bei größeren Dosen oder bei längerer Einwirkungszeit folgt der Erregung eine völlige Hemmung der Peristaltik unter Tonusabfall, die durch Pilocarpin durchbrochen wird (Trendelenburg, Baur). Auch an dem in natürlicher Lage gelassenen Dünndarm des Hundes stellten Bayliss und Starling eine Aufhebung der Peristaltik fest. Daß die Peristaltik bei zunehmender Nicotinvergiftung der verschiedenen Säugetiere zunächst stark erregt wird, ist aus vielen Beobachtungen bekannt; offenbar überwiegt die primäre Erregung der Vagusganglien über die der Sympathicusganglien.

[1]) Klee, Ph.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 133, S. 265. 1920.

[2]) Heux, J. W. le: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 179, S. 177. 1920.

[3]) Klee, Ph.: a. a. O. — Kuroda, M.: Journ. of pharmacol. a. exp. therap. Bd. 9, S. 187. 1916.

[4]) Bergmann, G. v. und G. Katsch: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 39, S. 1294. 1913. — Tetelbaum, A. G.: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 52, S. 408. 1926. — Ganter, G. und K. Stattmüller: a. a. O. — Ganter, G.: a. a. O. — Danielopolu, D. und A. Carriol: Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 21, S. 704. 1923.

[5]) Thomas, J. E. und A. Kuntz: Americ. journ. of physiol. Bd. 76, S. 598. 1926.

Im Gegensatz zum Dünndarm wird die Magenperistaltik sowie die Peristaltik und Antiperistaltik des Dickdarmes[1]) durch Nicotin nicht aufgehoben.

Auch die Pendelbewegungen[2]) des ausgeschnittenen Dünndarmes werden durch Nicotin nicht unterdrückt, nach einer vorübergehenden Hemmung werden sie vielmehr verstärkt. Die erregende Wirkung hat nach Magnus ihren Angriff im Auerbachschen Plexus, Atropin wirkt antagonistisch. Der Sphincter ileocoecalis[3]) verhält sich gegen Nicotin ähnlich wie der Dünndarm.

X. Opiumalkaloide.

Wohl die stärksten Unterschiede in der Reaktion des Verdauungskanales der einzelnen Tierarten stellten sich bei der Einwirkung des *Morphins* heraus.

Übereinstimmung herrscht eigentlich nur in einem Punkte, nämlich in der Beobachtung, daß viel Morphin die Entleerung des Magens stark verzögert. Nachdem Hirsch[4]) diese Tatsache zuerst am Duodenalfistelhunde erkannt hatte, konnte Magnus[5]) mit der Röntgenmethode an Katzen nachweisen, daß die Ursache der verzögerten Magenentleerung nicht in einer Lähmung der Magenbewegungen, sondern in einer spastischen Erregung des funktionellen Schließmuskels zwischen Fundus- und Pylorusteil des Magens und des Pylorusmuskels zu suchen ist. Der Pylorus bleibt oft stundenlang verschlossen. Statt in 2 bis 3 Stunden entleert sich der Magen erst in 8—24 Stunden; während normalerweise der Pylorus des Hundes sich alle 12—20 Sekunden öffnet, erscheinen nach Morphin die Schübe nur jede 2. bis 3. Minute. Infolge des langen Aufenthaltes der Nahrung im Magen wird Eiweiß nach Morphin im Magen weiter abgebaut als unter normalen Verhältnissen[6]).

Auch beim Menschen ist nach viel Morphin die Magenentleerung verzögert, oft auf das Doppelte der normalen Zeit, da sich der Pylorus nun seltener öffnet. Ein Spasmus zwischen Fundus- und Pylorusteil des Magens scheint dagegen beim Menschen zu fehlen. Die peristaltischen Bewegungen des Magens sind weder beim Menschen noch beim Tiere gelähmt. Kleine Morphinmengen fördern sogar die Magenperistaltik des Menschen, und da sie den Pylorusmuskel unbeeinflußt lassen, wirken sie beschleunigend auf die Magenentleerung ein[7]).

Keine Übereinstimmung herrscht bezüglich des Einflusses des Morphins auf die Dünndarmperistaltik[8]). Denn auf der einen Seite wurden glatte Läh-

[1]) Elliot, T. R. und E. Barclay-Smith: Journ. of physiol. Bd. 31, S. 272. 1904. — Cannon, W. B.: Americ. journ. of physiol. Bd. 27, S. XII. 1910/11. — Boehm, G.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 72, S. 1. 1913; Bd. 76, S. 606. 1926.

[2]) Magnus, R.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 108, S. 1. 1905. — Langley, J. N. und R. Magnus: Journ. of physiol. Bd. 33, S. 34. 1905/06. — Kuntz, A. und J. Earl Thomas: Americ. journ. of physiol. Bd. 63, S. 399. 1923; Bd. 76, S. 606. 1926.

[3]) Kuroda, M.: Journ. of pharmacol. a. exp. therap. Bd. 9, S. 187. 1916.

[4]) Hirsch, A.: Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 33. 1901.

[5]) Magnus, R.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 122, S. 210. 1908.

[6]) Cohnheim, O. und G. Modrakowski: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 71, S. 273. 1911. — Zunz, E.: Arch. néerl. de physiol. Bd. 7, S. 276. 1922.

[7]) van den Velden: Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 1667; Kongr. f. inn. Med. Bd. 27, S. 339. 1910. — Olbert und Holzknecht: ebenda Bd. 28, S. 402. 1911. Mahlo, A.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 110, S. 562. 1913. — Zehbe, M.: Therapeut. Monatsh. Bd. 27, S. 406. 1913.

[8]) Siehe besonders R. Magnus: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 115, S. 316. 1906. — Gottlieb, R. und A. v. d. Eeckhout: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1908, Suppl. S. 235. — Padtberg, J. H.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 139, S. 318. 1911. — Schwenter, J.: Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 19, S. 1. 1912. — Takahashi, M.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 159, S. 327. 1914. — Bayliss und Starling, Schapiro, Trendelenburg: a. a. O. — Baur, M.: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 44, S. 540. 1925. — Plant, O. H. und G. Miller: Journ. of pharmacol. a. exp. therap. Bd. 27, S. 361. 1926. — Garry: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1927.

mungen der Peristaltik beobachtet, so am ausgeschnittenen Meerschweinchen- und Rattendünndarm, dessen Peristaltik noch durch sehr dünne Morphinlösungen unterdrückt wird (Abb. 137), während die peristaltische Tätigkeit des Dünndarmes anderer Tiere, wie besonders der Hunde und Kaninchen, durch Morphin nicht gehemmt oder sogar erregt wird. Oder schließlich wird durch wenig Morphin die normale Darmperistaltik nicht gehemmt, wohl aber die durch bestimmte Eingriffe künstlich vermehrte Darmtätigkeit, wie es bei der Katze der Fall ist.

Beim Menschen schwächt Morphin die Dünndarmperistaltik ab. Die Beförderung des Kontrastmittels durch den Dünndarm ist meist verlangsamt. Mit der Unterdrückung der Dünndarmperistaltik geht eine Erhöhung der Dünndarmtonus einher. Der Sphincter ileocoecalis scheint tonisch kontrahiert zu werden[1]).

Auch auf die Dickdarmperistaltik und Antiperistaltik[2]) wirkt Morphin nicht einheitlich ein. Während beim Hunde Morphin bekanntlich mit Sicherheit eine Entleerung des Dickdarmes herbeiführt, wird beim Menschen der Defäkationsreiz gehemmt und die Beförderung des Kotes durch den Dickdarm noch stärker wie die Beförderung durch den Dünndarm verzögert. Beim Kaninchendickdarm überwiegt wieder die erregende Wirkung des Morphins, beim Katzendickdarm dagegen in der Regel die Hemmung.

In zahlreichen Arbeiten[3]) finden sich Angaben über den Einfluß des Morphins auf die Pendelbewegungen des Darmes der verschiedenen Säugetiere. Es mag hier der Hinweis genügen, daß die Pendelbewegungen bei gewissen Tierarten abgeschwächt, bei anderen Tierarten erregt werden, und daß die Richtung, in der die Pendelbewegungen eines Tieres verändert werden, sich nicht immer mit der Richtung, in der die Peristaltik

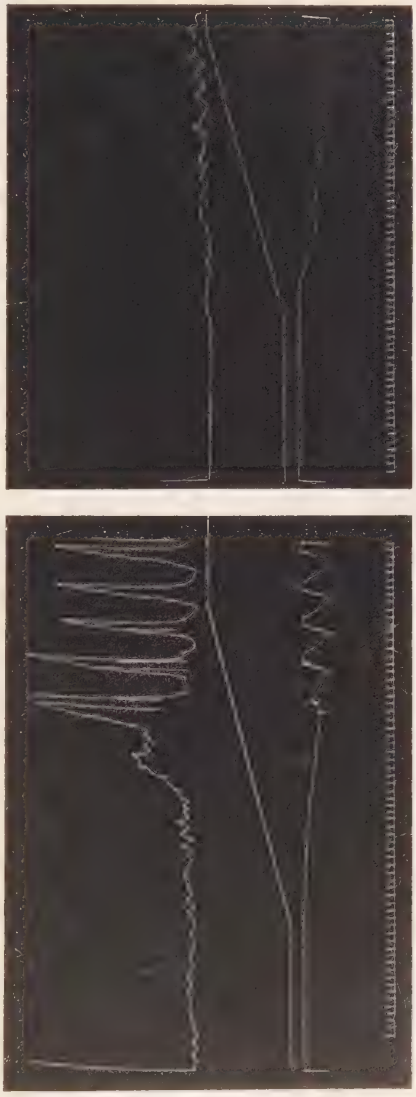


Abb. 137. Meerschweinchendünndarm. Längsmuskelschreibung, Dehnungsdruck, Volumen. Links: im Beginn des Versuches; rechts: 1 Minute nach Morphin. HCl 1:2 Millionen.

[1]) Zehbe: a. a. O. — Schapiro, N.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 151, S. 65. 1913. — Mahlo, A.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 110, S. 562. 1913. — Plant u. Miller: a. a. O. — Ganter, G.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 144, S. 258. 1924.

[2]) Pal, J.: Wien. med. Presse Bd. 41, S. 2071. 1900. Padtberg, J. H.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 139, S. 318. 1911. — Ganter: a. a. O., und andere.

[3]) Siehe bei P. Trendelenburg: a. a. O. — Meissner, R.: Biochem. Zeitschr. Bd. 54, S. 395. 1913; Bd. 73, S. 236. 1916.

beeinflußt wird, deckt. Die Erregung der Pendelbewegungen erfolgt nicht über die parasympathischen Apparate der Darmwandung.

Neben den bisher besprochenen unmittelbaren Einwirkungen auf den Magendarmkanal kann Morphin auch durch Angriff am Zentralnervensystem den Ablauf der Verdauungsbewegungen beeinflussen. Denn bei den Tierarten, deren Darmbewegungen am ausgeschnittenen Organ durch physiologisch in Betracht kommende Morphinmengen erregt werden, sieht man nach intravenöser Einspritzung nicht selten lang anhaltende Hemmung der Pendelbewegungen und der peristaltischen Wellen. Vermutlich handelt es sich hier um die schon von Nothnagel[1]) und von Pal[2]) angenommene zentrale Erregung des Splanchnicus, die sich ja nach Morphin auch an anderen Organen bemerkbar macht. Nach einigen Angaben soll der Darmvagus nach Morphin weniger leicht erregbar sein, auch hier könnte es sich um antagonistische Einflüsse vom Splanchnicuszentrum aus handeln. Die Annahme der zentralen Erregung der Darmsplanchnicusfasern ist aber nicht unbestritten geblieben[3]).

Unter den Nebenalkaloiden des Opiums[4]) wirken einige auf den Magendarmkanal der verschiedenen Tierklassen im großen und ganzen wie Morphin ein. Die chemisch bekanntlich dem Morphin nahestehenden Alkaloide *Kodein* und *Thebain* fördern bei Hund und Kaninchen die Peristaltik, beim Meerschweinchen lähmen sie diese. Beide sind jedoch an Wirksamkeit dem Morphin weit unterlegen. Unter den Benzylisochinolinderivaten der Opiumalkaloide hat *Narkotin* eine schwache lähmende Wirkung auf den Darm der Fleischfresser, über die Art der Beeinflussung des Kaninchendarmes gehen die Angaben auseinander, am Meerschweinchendarm erregt die Verbindung die Pendelbewegungen und die Peristaltik ein wenig.

Das letzte der pharmakologisch wichtigeren Opiumalkaloide, das *Papaverin*, wieder ein Benzylisochinolinderivat, wirkt bei allen Säugetierarten einheitlich, es lähmt alle Abschnitte des Magendarmkanales, auch die Sphincteren.

Aus diesen letzten Angaben folgt, daß die Trennung der Opiumalkaloide in zwei auf den Darm antagonistisch einwirkende Gruppen, die Gruppe der erregenden Phenanthrenderivate und die Gruppe der hemmenden Benzylisochinolinderivate (Pal und Popper), nicht für alle Tierklassen zu Recht besteht.

In welcher Weise wird nun die Wirkung des im Opium enthaltenen Morphins durch die Nebenalkaloide beeinflußt? Da das Morphin unter den Opiumalkaloiden nicht nur der Menge nach an der Spitze steht, sondern da es auch an Wirkungsstärke die anderen Alkaloide übertrifft, ist ein erheblicher Unterschied in der Wirkung des reinen Morphins gegenüber der Wirkung der Opiummenge, die entsprechenden Gehalt an Morphin hat, nur zu erwarten, wenn die Nebenalkaloide die Morphinwirkung potenzieren. Auf derartige Potenzierungen schlossen Magnus und seine Mitarbeiter, da die stopfende Wirkung, die Morphin bei künstlich diarrhoisch gemachten Katzen entfaltet, durch allein ganz unwirksame Kodeinmengen sehr begünstigt wurde. (Auch beim Menschen ist nach Zehbes Beobachtungen am Röntgenschirm Opium stärker wirksam als die in

---

[1]) Nothnagel, H.: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 89, S. 1. 1882.
[2]) Pal, J.: Wien. med. Presse Bd. 41, S. 2041. 1900.
[3]) Pohl, J.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 34, S. 87. 1894.
[4]) Siehe bei Trendelenburg: a. a. O. — Macht, D. J.: Journ. of pharmacol. a. exp. therap. Bd. 11, S. 389. 1918. — le Févre de Arrie, M.: Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 18, S. 420. 1917/18. — Uhlmann, F. und J. Abelin: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 21, S. 75. 1920. — Zunz, E.: Arch. néerl. de physiol. Bd. 7, S. 276. 1922. — Baur, M.: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 44, S. 540. 1924.

ihm enthaltene Morphinmenge.) Dagegen hatte in den Versuchen Trendelenburgs am ausgeschnittenen Dünndarm des Meerschweinchens Opium keine stärkere Wirkung als das Morphinäquivalent, ein Kodein-, Papaverin- oder Narkotinzusatz potenziert die Morphinwirkung nicht. Die oben gestellte Frage scheint also bei verschiedenen Tierklassen verschieden zu beantworten zu sein[1]). Nach Pal und seinen Mitarbeitern besteht ein Unterschied in der Opium- und der Morphinwirkung auf den Hundedarm insofern, als ersteres nur die Ringmuskeln erregt, die Längsmuskeln aber erschlafft, während Morphin beide Muskellagen fördert.

XI. Drogen mit Oxymethylanthrachinonen.

Die durch einen Gehalt an Oxymethylanthrachinonverbindungen charakterisierten Drogen, also in erster Linie das *Rhabarberrhizom*, das *Sennesblatt*, die *Faulbaumrinde*, die *Aloe*, sind pharmakologisch dadurch ausgezeichnet, daß sie vornehmlich auf die Dickdarmbewegungen einwirken, die Dünndarmbewegungen dagegen unbeeinflußt lassen. Dies wurde am Tier wie am Menschen festgestellt[2]). Die Bewegungen des ausgeschnittenen Darmes werden beim Zusatz reiner Oxymethylanthrachinone nicht erregt[3]). Wahrscheinlich erfolgt die Dickdarmerregung auf dem Umweg einer Darmschleimhautentzündung. Die Einführung von Drogenauszügen erzeugt eine Hyperämie der Darmschleimhaut[4]), und nach klinischen Beobachtungen[5]) können große Mengen von oxymethylanthrachinonhaltigen Drogen bei Hunden und Menschen eine heftige Entzündung des ganzen Magendarmkanales mit Austreten von Blut aus den Darmgefäßen bewirken.

Auch nach subcutaner und intravenöser Einspritzung sind die Oxymethylanthrachinone wirksam. Sie gelangen zum großen Teil durch die Galle in den Darm[6]). Wird dessen Schleimhaut zuvor mit lokalanästhetischen Mitteln behandelt, so bleibt die Dickdarmerregung aus[7]).

XII. Drastica.

Nach der Einnahme drastisch wirkender Abführmittel, wie der *Coloquinthenfrüchte*, der *Jalapenknollen*, des *Podophyllumrhizoms* oder des *Guttiharzes*, tritt eine Entzündung der Darmschleimhaut auf mit vermehrter Sekretion; die abgebundene Darmschlinge, in die hinein diese Mittel gegeben werden, dehnt sich prall aus. Große Mengen lösen eine hämorrhagische Enteritis aus. Im Röntgenbild wurde bei Katze und Mensch nachgewiesen, daß die Nahrungsbeförderung nicht nur im Dickdarm, sondern auch im Dünndarm stark beschleunigt ist, der Ileuminhalt ist durch vermehrte Sekretion und durch Transsudation von Flüssig-

[1]) Siehe auch T. Gordonott: Klin. Wochenschr. Bd. 4, Nr. 9. 1925.

[2]) Magnus, R.: Therapeut. Monatsh. Bd. 23, H. 12. 1909. — Meyer-Betz, F. und T. Gebhardt: Münch. med. Wochenschr. Jg. 59, S. 1793. 1912. — Stierlin, M.: ebenda 1910, Nr. 27.

[3]) Meissner, R.: Biochem. Zeitschr. Bd. 73, S. 236. 1916.

[4]) Lenz, E.: Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie. Bd. 28, S. 75. 1923; Schweiz. med. Wochenschr. Bd. 53, Nr. 38—40. 1923.

[5]) MacGuigan, H.: Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 76, S. 513. 1921.

[6]) Meyer, H.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 28, S. 186. 1891. — Lenz, E.: Verhandl. d. dtsch. pharmakol. Ges. Bd. 2, S. XXV. 1922.

[7]) Lenz: a. a. O.

keit ungewöhnlich groß[1]). Wenn einige der Drastica nach der Verfütterung bei Gallenfistelhunden schwächer wirksam sind als im Normalzustand[2]), so mag dies daran liegen, daß die Lösung der wirksamen Substanzen aus der Droge heraus durch die Galle befördert wird. Einige der Drastica sind auch nach subcutaner Einspritzung wirksam: vermutlich werden sie wie die Oxymethylanthrachinone durch die Galle in den Darm ausgeschieden.

Ob von den wirksamen Stoffen der Drastica genügende Mengen resorbiert werden, um die am ausgeschnittenen Darm zu beobachtende direkte Erregung der Darmmuskeln herbeizuführen, ist nicht zu entscheiden[3]).

XIII. Öle.

Crotonöl reiht sich den drastischen Mitteln der letzten Gruppe an. Die in ihm enthaltene oder aus ihm im Darme abgespaltene freie Crotonolsäure verursacht eine heftige Entzündung der Schleimhaut einer Darmschlinge. Die Wirkung erstreckt sich auf Dünn- und Dickdarm[4]).

Ricinusöl entfaltet nach Buchheim und H. H. Meyer seine erregende Wirkung ebenfalls durch Abspaltung einer Säure, der Ricinolsäure. Diese ist in freiem Zustand beim Menschen wirksam. Daß die Wirkungsstärke der freien Säure eine etwas geringere ist als die des Öles, mag an der besseren Resorbierbarkeit der Säure liegen, die ein Vordringen bis in den Dickdarm verhindert[5]). Es steht aber noch nicht fest, ob die Ricinolsäure wirklich durch lokale Einwirkung auf die Darmschleimhaut erregend wirkt; in eine abgebundene Darmschlinge eingeführt, erzeugt das Ricinusöl keinen Erguß. Aber andererseits spricht gegen die Annahme, daß die Ricinolsäure nach der Resorption peristaltikanregend wirken könne, die Beobachtung Meissners[6]) am ausgeschnittenen Kaninchendarm, dessen Bewegungen durch ricinolsaures Natrium nicht gefördert werden. Nach Baur fördern dagegen Croton- und Ricinusöl die Peristaltik des ausgeschnittenen Meerschweinchendarmes.

Bei der Röntgendurchleuchtung von Katzen, die eine ricinusölhaltige Kontrastmahlzeit erhalten hatten, ergab sich, daß neutrales Öl wie andere Fette die Magenentleerung stark verzögert, während ricinolsäurehaltiges Öl die Magenperistaltik vermehrt und die Entleerung begünstigt. Die Hauptwirkung zeigt sich am Dünndarm. Die rhythmischen Segmentationen werden ungewöhnlich lebhaft, und der Dünndarm wird viel rascher als im Vorversuch vom Speisebrei durchlaufen. Bald oder einige Zeit nach dem Eintritt des ölhaltigen Speisebreies in den Dickdarm, dessen Antiperistaltik gehemmt wird, werden Defäkationsbewegungen ausgelöst[7]).

Beim Menschen fand man mit der gleichen Methode, daß Ricinusöl die Magenperistaltik nicht vermehrt, aber den Transport durch den Dünndarm sehr beschleunigt[8]).

[1]) Magnus, R.: Therap. Monatsh. Bd. 32, H. 12. 1909. — Padtberg, J. H.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 134, S. 627. 1910. — Meyer-Betz, Fr. und T. Gebhardt: Münch. med. Wochenschr. Jg. 59, S. 1871. 1912.

[2]) Stadelmann, E.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 37, S. 352. 1896.

[3]) Hollander, L.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd, 93, S. 1171, 1175. 1925. — Baur, M.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 109, S. 233. 1925.

[4]) Buchheim und Krich: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 12. — Brieger, L.: Arch. f. pathol. Anat. u. Pharmakol. Bd. 8, S. 355. 1877.

[5]) Meyer, H.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 28, S. 145. 1891; Bd. 38, S. 336. 1897.

[6]) Meissner, R.: Biochem. Zeitschr. Bd. 73, S. 236. 1916.

[7]) Magnus, R.: Therapeut. Monatsh. Bd. 23, H. 12. 1909.

[8]) Meyer-Betz, Fr. und T. Gebhardt: Münch. med. Wochenschr. Bd. 59, S. 1793. 1912.

Ätherische Öle, wie das *Zimtöl*, das *Lavendelöl* oder *Pfefferminzöl*, deren carminative Wirkung bis vor kurzem unklar war, wirken nach neueren Arbeiten[1]) in schwachen Lösungen erregend, in stärkeren Lösungen hemmend auf die Darmbewegungen ein, gleich, ob die Lösungen einem ausgeschnittenen Darmstreifen zugesetzt werden oder ob sie in das Lumen einer Darmschlinge eingefüllt werden. Die Erregung von der Darmschleimhaut aus, die sich in einer Steigerung der Pendelbewegungen, in einer Vermehrung der peristaltischen Tätigkeit und in einer Erhöhung des Muskeltonus ausdrückt, ist reflektorischer Natur. Denn nach der Cocaineinwirkung auf die Schleimhaut einer Schlinge sind die in diese eingeführten ätherischen Öle wirkungslos, obwohl das Cocain die Muskulatur der Schlinge nicht lähmte.

XIV. Kalomel.

Angesichts der bekannten schweren Magendarmentzündung, die bei der Quecksilbervergiftung im Vordergrund der Erscheinungen steht, liegt die Annahme nahe, daß auch die Abführwirkung therapeutischer Kalomelgaben durch eine leichte Schleimhautentzündung verursacht wird. Aber der Darm der nach therapeutischen Kalomelgaben getöteten Katzen zeigt keine entzündlichen Erscheinungen, nur im untersten Dünndarmabschnitt und im Dickdarm ist die Schleimsekretion etwas vermehrt. Entgegen Fleckseder scheint es nicht zum Erguß größerer Sekretmengen zu kommen, und die Resorption von Flüssigkeit aus einer Darmschlinge, in die Kalomel gegeben wurde, wird nicht verschlechtert[2]). Bei der Katze beschleunigt Kalomel die Fortbeförderung des Inhaltes durch alle Abschnitte des Magendarmkanales [Abb. 138[3])]. Die Magenentleerung ist beschleunigt, der Dünndarm zeigt lebhaftere peristaltische Tätigkeit, und auch die Dickdarmbewegungen sind vermehrt. Diese Beobachtungen am Tier decken sich mit den Feststellungen am Menschen vor dem Röntgenschirm[4]). Atropin soll die Kalomelwirkung auf den Dünndarm hemmen können. Nach Baur regt Kalomel, der ein ausgeschnittenes Stück vom Meerschweinchen umspülenden Lösung zugesetzt, die Darmperistaltik an.

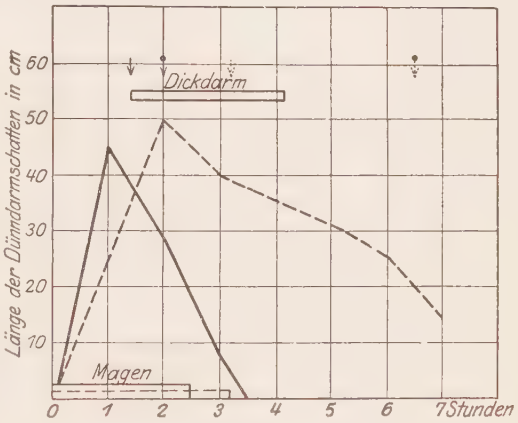


Abb. 138. Einfluß des Kalomels auf die Beförderung eines Bariumsulfatbreies bei Katzen. Horizontale Linien unten Dauer der Magenfüllung. ↓ = Füllung des proximalen Kolnos. ○ Füllung des distalen Kolons. Durchschnittswerte der Dünndarmschattenlänge aus den Normalversuchen gestrichelt, aus den Kalomelversuchen (0,2 g zur Nahrung) ausgezogen. (Nach van der Willigen.)

[1]) Muirhead, A. L. und H. F. Gerald: Journ. of pharmacol. a. exp. therap. Bd. 8, S. 253. 1916. — Plant, O. H.: ebenda Bd. 16, S. 311. 1921. — Plant, O. H. und G. H. Miller: ebenda Bd. 27, S. 149. 1926.

[2]) Brieger, L.: a. a. O. — van der Willigen, A. M. M.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 186, S. 185. 1921. — Fleckseder, R.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 61, S. 409. 1912.

[3]) van der Willigen: a. a. O.

[4]) Meyer-Betz und Gebhardt: a. a. O.

XV. Phenolphthalein.

Das Wesen der Phenolphthaleinwirkung auf den Darm ist noch nicht ganz geklärt. Die Substanz wird außerordentlich langsam aus dem Körper entfernt. Denn nach der Resorption aus dem Darm wird die Substanz durch die Galle erneut in den Darm ausgeschüttet, und da auch der Dickdarm Phenolphthalein resorbiert, stellt sich ein lang anhaltender innerer Kreislauf her. Eine Vermehrung der Darmsekretion tritt nach Phenolphthaleindarreichung bei Katzen nicht ein, auch die Resorption von Flüssigkeit aus einer Darmschlinge ist nicht verändert.

Bei der Röntgenuntersuchung von Katzen, die so viel Phenolphthalein erhielten, daß die Stuhlmassen erweicht wurden, war die Magenentleerung nicht verändert, der Transport durch den Dünndarm nur wenig beschleunigt, das proximale Kolon wird dagegen vom Nahrungsbrei rasch durchlaufen, so daß die Eindickung vermindert ist[1]).

XVI. Schwefel.

Da der Schwefel in Wasser unlöslich ist, wurde schon vor langem vermutet, daß im Darm aus ihm sich bildende wasserlösliche Verbindungen die Anregung der Darmbewegungen bewirken. Buchheims Annahme einer Bildung von Schwefelalkali im alkalischen Darminhalte ließ sich nicht halten, denn selbst in gesättigter Sodalösung bleibt die Schwefelalkalibildung aus[2]). Frankl glaubte, daß die schweflige Säure das wirksame Agens sei, sie sollte eine leichte Entzündung der Darmschleimhaut bewirken. Aber ein einwandfreier Nachweis der Oxydation des Schwefels zu schwefliger Säure im Darme fehlt[3]). Dagegen wurde festgestellt, daß der in den Darmkanal gegebene Schwefel zum Teil zu Schwefelwasserstoff reduziert wird, letzterer findet sich nach Schwefeleinnahme im Dünn- und Dickdarm der Tiere in erheblicher Menge[4]). Die peristaltikanregende Wirkung des Schwefelwasserstoffs äußert sich am ausgeschnittenen Darme aber schon in sehr dünnen Konzentrationen[5]). Als leicht diffundierendes Gas dringt der Schwefelwasserstoff durch die Schleimhaut unmittelbar bis zur Muskulatur des Darmes vor[6]).

Bei der Röntgendurchleuchtung von Katzen sah van den Willigen[7]), daß die Schwefeldarreichung die Fortbeförderung der Nahrung durch den Dünndarm wie besonders durch den Dickdarm beschleunigt. Der proximale Kolonabschnitt wird, obwohl dessen Antiperistaltik nicht aufgehoben ist, abnorm rasch durchlaufen, so daß der Inhalt weniger eingedickt werden kann. Eine Entzündung der Darmschleimhaut, wie sie einige frühere Beobachter gesehen hatten, fehlte ebenso wie ein Einfluß auf die Darmsaftsekretion und auf die Resorption der in eine abgebundene Schlinge gebrachten Flüssigkeit.

[1]) Fleig, M. C.: Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie Bd. 18, S. 327. 1908. — Abel, J. J. und L. G. Rowntree: Journ. of pharmacol. a. exp. therap. Bd. 1, S. 231. 1909. — van der Willigen, A. M. M.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 186, S. 193. 1921.

[2]) Regensburger, M.: Zeitschr. f. Biol. Bd. 12, S. 479. 1876.

[3]) Frankl, Th.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 65, S. 303. 1911. — Taegen, H.: ebenda Bd. 69, S. 263. 1912.

[4]) Heffter, A.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 69, S. 175. 1904. — Regensburger, Taegen: a. a. O. — Kochmann, R.: Biochem. Zeitschr. Bd. 112, S. 255. 1920.

[5]) van Leersum, E. C.: Journ. of pharmacol. a. exp. therap. Bd. 8, S. 285. 1916.

[6]) Bokai, A.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 23, S. 209. 1887. — Teschendorf, W.: ebenda Bd. 92, S. 324. 1922.

[7]) van der Willigen, A. M. M.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 186, S. 173. 1921.

XVII. Adstringenzien[1]).

Während die Verfütterung von Gerbsäurepräparaten die Magendarmbewegungen gesunder Katzen nicht hemmt, kann sie manche Formen experimentell erzeugter Diarrhöen stopfen. Wahrscheinlich handelt es sich hierbei um eine Hemmung der Schleimhautsekretion, denn die Bewegungen einer ausgeschnittenen Darmschlinge, in die 0,1—1 proz. Tanninlösung gefüllt wurde, blieben unbeeinflußt. Nach der Eingabe von Tannin in eine abgebundene Darmschlinge, die durch Glaubersalz zur Sekretion angeregt wurde, fehlte die Schleimproduktion vollkommen, aber die Menge des in die Schlinge übergetretenen Wassers und Kochsalzes zeigte keine deutliche Änderung. Nach Art der Gerbsäureverbindungen dürften auch die Schwermetalladstringenzien stopfend wirken.

[1]) Frey, F.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 123, S. 491. 1908. — Hesse, O.: ebenda Bd. 151, S. 363. 1913.

Die sekretorische Tätigkeit des Verdauungsapparates und die Funktion der Sekrete.

Funktionelle Anatomie und Histophysiologie der Verdauungsdrüsen.

Von

Franz Groebbels

Hamburg.

Mit 48 Abbildungen.

Zusammenfassende Darstellungen.

Heidenhain, Rudolf: Physiologie der Absonderungsvorgänge, in Hermanns Handb. d. Physiol. Bd. V, 1. Leipzig 1883. — Altmann, Richard: Die Elementarorganismen. 2. Aufl. Leipzig 1893. — Oppel, Albert: Lehrb. d. vergleich. mikroskop. Anatomie. 1. Bd. Der Magen. Jena 1896; 2. Bd. Schlund und Darm. Jena 1897; 3. Bd. Mundhöhle, Bauchspeicheldrüse und Leber. Jena 1900. In Schäfers Textbook, Bd. I. Edinburg u. London 1898: Langley, J. N.: The Salivary Glands, S. 475ff. u. Edkins: Mechanism of Secretion of Gastric, Pancreatic and Intestinal Juices, S. 531ff. — Fischer, Alfred: Fixierung, Färbung und Bau des Protoplasmas. Jena 1899. — Noll, Alfred: Die Sekretion der Drüsenzelle. Ergebn. d. Physiol., herausgeg. von Asher u. Spiro, Bd. IV. Wiesbaden 1905 und „Histophysiologie" in Jahresber. üb. d. ges. Physiol. 1924. — Metzner, Rudolf: Die histologischen Veränderungen der Drüsen bei ihrer Tätigkeit, in Nagels Handb. d. Physiol. Bd. II. Braunschweig 1907. — Heidenhain, Martin: Über chemische Umsetzungen zwischen Eiweißkörpern und Anilinfarben. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 90. 1902. — Heidenhain, Martin: Plasma und Zelle. Bd. I. Jena 1907; Bd. II. Jena 1911. — Wiedersheim, Robert: Vergleichende Anatomie der Wirbeltiere. 7. Aufl. Jena 1909. — Macallum, A. B.: Die Methoden und Ergebnisse der Mikrochemie in der biologischen Forschung. Ergebn. d. Physiol., herausgeg. von Asher u. Spiro, Bd. VII. Wiesbaden 1908. — Biedermann, W.: Die Aufnahme, Verarbeitung und Assimilation der Nahrung, in Handb. d. vergleich. Physiol., herausgeg. von Winterstein, Bd. II, 1. Hälfte. Jena 1911. — Ellenberger, W. u. A. Scheunert: Lehrb. d. vergleich. Physiol. d. Haussäugetiere. Berlin 1910. — Ellenberger, W.: Handb. d. vergleich. mikroskop. Anatomie d. Haustiere, Bd. III. Berlin 1911. — Gurwitsch, Alexander: Vorlesungen über allgemeine Histologie. Jena 1913. — Arnold, Julius: Über Plasmastrukturen und ihre funktionelle Bedeutung. Jena 1914. — Unna, P. G.: Chromolyse, Sauerstofforte und Reduktionsorte, in Handb. d. biol. Arbeitsmethoden, herausgeg. von Abderhalden, Bd. V, T. 2. 1921. — Möllendorff, Wilhelm von: Vitale Färbungen an tierischen Zellen. Ergebn. d. Physiol., herausgeg. von Asher u. Spiro, Bd. XVIII. München u. Wiesbaden 1920. — Möllendorff, Wilhelm von: Durchtränkungs- und Niederschlagsfärbung als Haupterscheinungen bei der histologischen Färbung. Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch., herausgeg. von Kallius, Bd. 25. München u. Berlin 1924. — Scheunert, Arthur: Vergleichende Biochemie der Verdauung. Handb. d. Biochemie, herausgeg. von Oppenheimer. 2. Aufl. Bd. V. Jena 1924. — Meyer, A.: Morphologische und physiologische Analyse der Zelle der Pflanzen und Tiere. I. Teil. Jena 1920; II. Teil. Jena 1926.

A. Die Methoden und ihre Deutung.

Die Histophysiologie der Verdauungsdrüsen hat die Erforschung der Beziehungen zwischen Struktur und physiologischer Funktion der Verdauungsorgane zum Gegenstand. Schon die vergleichende Anatomie zeigt, daß im

gröberen und feineren Bau der Verdauungsorgane physiologisch-biologische Momente mannigfach zum Ausdruck kommen.

Die Histophysiologie im engeren Sinne umgreift all die makroskopisch-mikroskopisch erfaßbaren Erscheinungen, die den Ausdruck eines Wechsels, den momentan festgehaltenen, formaloptischen Zustand eines physiologischen Vorgangs oder diesen Vorgang selber darstellen.

Sie schafft sich solche Erscheinungen im Tierexperiment, indem sie den Einfluß von Verdauungsruhe und -tätigkeit, Winterschlaf bei Winterschläfern, quantitativ und qualitativ abweichender Ernährung, Hunger, Nervenreizung und Nervendurchschneidung, Pilocarpin und Atropin, Unterbindung der Drüsenausführungsgänge auf die Struktur studiert. Manche dieser experimentell gesetzten Bedingungen, wie Pilocarpin, Nervendurchschneidung, quantitativ und qualitativ abweichende Ernährung, rufen im Gewebe Veränderungen hervor, die in das Gebiet der pathologischen Histophysiologie hinübergreifen.

Die Ergebnisse, die wir an den Verdauungsdrüsen mit diesen Methoden erhalten, sind zunächst solche der deskriptiven Histologie.

Wir haben als Ausgangspunkt formaloptische Begriffe, gegeben durch Form, Größe, Lage und Färbbarkeit bestimmter Gebilde. Fragen wir aber nach der histophysiologischen Bedeutung dieser Gebilde, so gehen wir über den Rahmen des rein deskriptiven Zustandsmäßigen hinaus, betrachten das optisch Faßbare als Ausschnitt aus einem Geschehen und gelangen dabei zu der Frage nach dem chemischen und physikalisch-chemischen Substrat, das es darstellt, und nach dem biologischen Vorgang, den es ausdrückt.

Die Erkenntnisse, die uns unsere gewöhnlichen Mikroskope vermitteln, sind beschränkt. Wir sehen im allgemeinen nur grobdisperse kolloide Systeme und Zustände, d. h. kolloide Teilchen, die größer sind als 250 $\mu\mu$. Teilchen, die kleiner sind, können bis 100 $\mu\mu$ noch als Trübungen erscheinen.

Unterschreiten sie diese Größe, so erscheinen sie uns als optisch leer, als homogen, wir können sie mit unserem Mikroskop nicht mehr weiter in getrennte Gebilde auflösen. Wir sehen dies z. B. beim homogenen Protoplasma der Verdauungsdrüsen. Die Ultramikroskopie und Dunkelfeldbeleuchtung zeigt uns hier aber, daß die Homogenität nur ein relativer Begriff ist, der sich bei anderen optischen Methoden noch weiter in Submikronen auflöst. Die Frage nach der biologischen Entstehung und Bedeutung mikroskopisch sichtbarer Gebilde wird diese Welt des Metamikroskopischen, der Submikronen und Amikronen in mannigfacher Weise bei ihren Deutungen berücksichtigen müssen.

Noch in einer anderen Richtung ist unsere auf dem Mikroskop gegründete histophysiologische Erkenntnis begrenzt.

Wir erfassen hier nur die disperse Phase, nicht das Dispersionsmittel, das Quellungswasser, den Wasserstrom, der sich nicht nur in vielerlei Weise indirekt an den uns sichtbaren Gebilden äußert, dem wir auch auf Grund der Erkenntnisse anderer Disziplinen einen wesentlichen Einfluß auf das histophysiologische Geschehen zuschreiben müssen.

Wir denken hierbei an die Elektrolyte, die Säuren, Basen und Salze, und an die Nichtelektrolyte Harnstoff und Traubenzucker.

Im Mikroskop sehen wir von diesen Substanzen nichts.

Die Histophysiologie kann sie in ihren Methoden und Deutungen nicht unberücksichtigt lassen.

Indem die Histophysiologie in dieser Weise in ihrem Wesen über das Mikroskop hinauswächst und die verschiedensten Disziplinen, Chemie, Kolloidchemie und Physiologie mit dem formaloptisch Gegebenen zu verknüpfen sucht, wächst die theoretische Diskutierbarkeit ihrer Befunde.

Gerade der Abschnitt über die Histophysiologie der Verdauungsdrüsen gibt uns hierfür typische Beispiele.

Es ist darum notwendig, ehe wir auf spezielle Fragen eingehen, die in diesem Abschnitt zur Sprache kommenden Methoden und ihre kritische Ausdeutung etwas eingehender zu behandeln.

An der Spitze der Methoden stehen naturgemäß die Untersuchungen am *lebenden* und *überlebenden Objekt*. Sie bieten den Vorteil, daß wir hier Vorgänge direkt unter dem Mikroskop beobachten können.

Eine weitere Methode, die uns für gewisse Fragen der Sekretbildung und der Resorption Aufschluß gibt, ist die Vitalfärbung.

Weitaus das meiste, was wir wissen, ist aber am toten Objekt gewonnen.

Durch Gewebsabstrich, Rasiermesserschnitt oder Gefrierschnitt gelangen wir zu bestimmten Aufschlüssen am frischen Objekt.

Wir werden solche Objekte in einer Zusatzflüssigkeit untersuchen, welche den physiologischen Verhältnissen am meisten entspricht, und verwenden dabei am besten Plasma oder Serum desselben Tieres.

Wie außerordentlich empfindlich auch solche Objekte sind, geht aus dem Einfluß physiologischer Kochsalzlösung hervor. Sie ist nicht indifferent und zieht aus der Zelle gewisse Substanzen, wie Granoplasma, heraus. von Skramlik und Hünermann[1]) konnten zeigen, daß sich Ringerlösung auch an der überlebenden, künstlich durchspülten Leber als zellschädigend erweist.

Am frischen Gewebsschnitt erhalten wir weitere wichtige Aufschlüsse, wenn wir ihn mit nicht indifferenten Reagenzien behandeln, und wenn wir ihn färben.

Durch elektive Fixierung und Färbung gelangen wir schließlich zu einer technisch bedingten Sichtung der zahlreichen Gebilde in Kern, Zelleib und zwischenzelligem Gewebe.

Vom Standpunkt der Histophysiologie wären hier solche Methoden von besonderem Wert, die gleichzeitig mehrere histophysiologische Substanzen zur Darstellung bringen. Wir verfügen über solche Methoden für die Darstellung von Fett und Glykogen (Gelei), Fett und Plastosomen (Altmann). Andere Kombinationen wie z. B. Granoplasma und Plastosomen können wir heute noch nicht gleichzeitig in einem Schnitt festhalten.

Es liegt nicht im Rahmen dieses Handbuches, auf die einzelnen Fixierungs- und Färbungsmethoden als solche näher einzugehen. Es sei dabei auf die Handbücher der Histologie und mikroskopischen Technik verwiesen.

An histologisch umschriebenen Substanzen, die uns in den Verdauungsdrüsen begegnen, seien genannt:

Fett, Glykogen, Mucin, Mucigen, Granoplasma, Plastosomensubstanz, Kernchromatin, Nucleinsäure, Pigment, Harnstoff, Chloride und Eisen.

Wenn wir diese Reihe vom chemischen, physikalisch-chemischen und physiologischen Standpunkt betrachten, so enthält sie Begriffe sehr verschiedener Natur. Der Einheit und Begrenztheit der formal-optischen Gebilde steht eine Vielheit ihres Wesens und ihrer Bedeutung gegenüber, eine Vielheit ihrer histophysiologischen Ausdeutungsmöglichkeiten.

Diese Ausdeutung bildet die Grundlage und die Voraussetzung all dessen, was wir nicht mehr rein histologisch, sondern histophysiologisch, d. h. vom Standpunkt der Funktion aus zu erfassen suchen.

Wir müssen darum auf diese Ausdeutungsmöglichkeiten näher eingehen. Wir sehen etwas Formaloptisches und fragen uns zunächst, inwieweit es den Ausdruck eines Geschehens, einer Funktion darstellen kann. Die Gebilde, die wir sehen, können präexistent morphologisiert sein, d. h. sie sind bei allen Eingriffen der histologischen Technik sichtbar, sie bilden gleichsam die stabile formale Grundlage im Labilen der Erscheinung. Oder aber sie sind präexistent funktionell, im histologischen Bilde einem Wechsel unterworfen, im Sinne einer Zu- und Abnahme, eines Schwindens und Wiederauftretens. Für das System der Zellkolloide bezeichnen wir sie dann als Paraplasma (R. Heidenhain, v. Kupffer).

Beim Übergang von Zelleben in Zelltod, noch mehr aber durch die technischen Eingriffe der Fixierung und Färbung, treten an Cyto- und Paraplasma mannigfache Veränderungen auf, die sich in folgende Möglichkeiten zusammenfassen lassen:

Die Gebilde, die wir sehen, können so fixiert sein, wie sie in der lebenden Zelle vorhanden sind.

Oder sie können eine Änderung durch unsere technischen Eingriffe erfahren.

[1]) Skramlik, E. v. u. Th. Hünermann: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 11, H. 5/6. 1920.

Eine dritte Möglichkeit ist gegeben, wenn unser Eingriff Strukturen hervorruft, für die vor dem Eingriff zwar präexistente, aber nicht formal sichtbare Grundlagen vorhanden waren.

Eine vierte Möglichkeit besteht schließlich darin, daß unsere Eingriffe Formaloptisches schaffen, das gar keine substantielle Grundlage im Gewebe hat.

Wir haben uns bei Betrachtung all dieser Möglichkeiten, die im Kapitel über die Histophysiologie der Verdauungsdrüsen immer wieder diskutiert werden müssen, drei Fragen vorzulegen:

Inwieweit ist das, was uns das Mikroskop zeigt, der Ausdruck einer chemischen Substanz, eines kolloiden Zustandes, eines physiologischen Vorgangs?

Wir wollen diese Fragen in Anlehnung an unser Thema näher betrachten.

I. Die chemische Substanz.

Das lebende, überlebende und frische ungefärbte Präparat gibt uns über die chemischen Substanzen des Gewebes keinen Aufschluß. Auch mittels Färbung können wir hier zu keinen sicheren Resultaten gelangen, es sei denn, daß wir die Reaktionen, welche bestimmte Teile des Gewebes mit Indicatorfarbstoffen eingehen, als Ausdruck einer bestimmten p_H betrachten wollen.

Wir fixieren und färben im Gewebe bestimmte Gebilde elektiv heraus. Wir erhalten dann zwei Gruppen, solche, die chemisch enger erfaßbar sind, und solche, deren chemische Charakterisierung heute erst in den Anfängen steht.

Die chemische Gruppierung gelingt uns zunächst für das Glykogen. Durch die Bestsche Carminfärbung, die Jodophilie, die Speichelreaktion, die Löslichkeit der Substanz in Wasser, wasserhaltigem Alkohol, verdünnten Säuren, schließlich durch den schnellen postmortalen Zerfall und den Zerfall bei höherer Temperatur ist dieser Körper gut charakterisiert. Die Frage, ob er rein oder gebunden im Gewebe vorkommt, ist nicht entschieden. Ehrlich[1]) u. a. sprechen von einer Trägersubstanz, Fichera[2]) von Proglykogen, Best[3]) denkt an eine glykosidartige Bindung, Arnold spricht von einer Bindung an Plasmosomen.

Chemisch umschrieben ist auch das Neutralfett. Es reduziert Osmiumsäure, färbt sich mit Nilblausulfat rot und läßt sich durch die physikalischen Färbungen mit Sudan III und Scharlach R darstellen. Es wird durch organische Lösungsmittel, nicht durch Wasser und Alkohol (80%) aus dem Gewebe herausgelöst.

Was die Reduktion der Osmiumsäure betrifft, so hat Starke[4]) gezeigt, daß nur Olein und Oleinsäure eine primäre Reduktion, d. h. Schwarzfärbung hervorrufen. Palmitin- und Stearinfette und -säuren reduzieren dagegen Osmiumsäure primär nicht, es tritt aber eine sekundäre Reduktion auf Alkohol ein. Ist der Alkohol wasserhaltig, so ist die Reduktion vollständig, es entstehen schwarze Vollkörner, ist er wasserfrei, so entstehen schwarze Ringkörner.

Die osmierte Palmitin-Stearinsubstanz ist in absolutem Alkohol unlöslich, die osmierte Olein-Ölsäuresubstanz löst sich in absolutem, nicht aber in wasserhaltigem Alkohol. Handwerk[5]) konnte diese Befunde nicht bestätigen. Teichmann[6]), der im Reagensglas feine Emulsionen von Olivenöl bzw. Butter mit Hühnereiweiß herstellte und die vorher zur Gerinnung gebrachte Masse mit Osmiumsäure behandelte, erhielt helle und dunkle Fetttropfen in allen Abstufungen der Osmierung, daneben Ringkörner, und glaubte, daß es sich um den Ausdruck eines ungleichmäßigen Eindringens der Osmiumsäure in die vom Eiweiß umgebenen Fetttropfen handle. Schon die Untersuchungen Pflügers[7]) haben gezeigt, daß sich der Fettfarbstoff Sudan III auch in Galle, Fettseifen und Glycerin löst, eine Sudanfärbung also nicht für Neutralfette charakteristisch ist.

Untersuchungen aus neuerer Zeit, die Forschungen Aschoffs[8]), Kawamuras[9]) u. a. haben gelehrt, daß wir imstande sind, auf Grund physikalisch-chemischer und färberischer Eigenschaften die Neutralfette von den Lipoiden oder Phosphatiden und den Cholesterinestern zu unterscheiden.

[1]) Ehrlich, P.: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 6, S. 33. 1883.
[2]) Fichera, G.: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 36, S. 273. 1904.
[3]) Best, F.: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 33, S. 585. 1903.
[4]) Starke, J.: Arch. f. Anat. u. Physiol., Anat. Abt. 1891 u. Physiol. Abt. 1895.
[5]) Handwerk, C.: Zeitschr. f. wiss. Mikroskop. Bd. 15, S. 177. 1898.
[6]) Teichmann, M.: Inaug.-Dissert. 1891.
[7]) Pflüger, E.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 81, S. 375. 1900.
[8]) Aschoff, L.: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 47, S. 1. 1910.
[9]) Kawamura, R.: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 207, S. 469. 1912.

Es seien diese Befunde in einer Tabelle zusammengestellt:

	Sudan III und Scharlach R	Nilblausulfat	Neutralrot	Doppelbrechung
Neutralfette (Glycerinester) . . .	rot	rot	—	—
Lipoide (Phosphatide)	gelbrot	blau	+	+
Cholesterinester	gelbrot	rotviolett	—	+
Seifen und Fettsäuren	gelbrot	blau	+	—

Für die Darstellung der Seifen und Fettsäuren hat Fischler eine Methode angegeben. Die Darstellung der Lipoide gelingt nach den Methoden Ciaccios, Smiths und Dietrichs, doch fällt nach den Beobachtungen Kawamuras die Dietrichsche Methode auch für Cholesterinfettsäuregemische, Seifen und Fettsäuren positiv aus.

Was die Färbung mit Nilblausulfat betrifft, so konnte Boeminghaus[1]) zeigen, daß die Rotfärbung bei Anwesenheit von Ölsäureestern, die Blaufärbung bei Anwesenheit von freier Ölsäure auftritt. Die in Gestalt von doppelbrechenden Schollen oder Krystallen im Gewebe vorhandenen Cholesterinester schmelzen bei Erwärmung auf 54—56° und bilden nach Erkalten Myelinfiguren oder Tropfen.

Als chemisch gut umschriebene Stoffe sind schließlich die Chloride, der Harnstoff und das Eisen zu nennen, die wir durch bestimmte chemische Reaktionen im Gewebe darstellen. Es sei in diesem Zusammenhang auch auf die „Nuclealfärbung" hingewiesen[2]).

Wir wenden uns zu der großen Gruppe von histologischen Gebilden, deren chemische Natur nicht feststeht. Es handelt sich hier durchweg um Eiweißkörper.

Wir haben zunächst das Mucin und Mucigen voranzustellen. Wir wissen aus der Chemie, daß es sehr verschiedene Arten von Mucinen gibt; die Histologie faßt diese Vielheit rein färberisch als Mucin und Mucigen zusammen.

Hoyer[3]) und Kahle[4]) fanden im Oberflächenepithel des Magens, daß die oberflächlichste Schicht keine Schleimfärbung annimmt, und führen diese Erscheinung auf die Wirkung der HCl des Mageninhalts zurück.

Die chemische Analyse der übrigen Eiweißkörper, die formal-optisch im Gewebe zum Ausdruck kommen, kann verschiedene Wege einschlagen.

Alfred Fischer hat an reinen Eiweißkörpern, Pepton, Protalbumose, Deuteroalbumose, Albumin, Globulin und Nuclein kritische Untersuchungen über das Verhalten gegenüber den in der Histologie gebräuchlichen Fixierungs- und Färbungsmethoden angestellt. Seine Untersuchungen hatten das positive Ergebnis, daß sich die einzelnen Eiweiße bezüglich ihrer Lösungs- und Fällungsverhältnisse verschieden verhalten, eine Tatsache, die für die Histophysiologie von größter Bedeutung ist. Fischer konnte auf diese Weise die Albumine, Globuline und Nucleoalbumine als Gerinnselbildner von den Peptonen, Albumosen und der Nucleinsäure als Granulabildner abgrenzen. Es entsteht aber die Frage, ob wir diese Befunde des Modellversuchs direkt auf den Gewebsschnitt übertragen dürfen. Berg[5]), der die Methode Fischers besonders auf die Eiweißkörper des Zellkernes anwandte, stellte als weitere Fällungsformen die Bildung von Hohlkörpern und granulierten Häuten fest und betonte, daß die Nucleine nicht durchweg Gerinnselbildner sind.

P. G. Unna[6]) hat, von ganz anderer Einstellung ausgehend, Versuche über Lösung und Herauslösung eiweißhaltiger Gebilde am Gewebe angestellt. Unna arbeitete bei seiner „Chromolyse" mit chemischen Reagenzien und Verdauungssäften. Die Versuche Unnas können nicht als ein abgeschlossenes kritisch verwertbares Resultat bewertet werden; denn es wurde nicht untersucht, ob die Gebilde, welche der Chromolyse unterworfen waren, überhaupt und allein in Lösung gingen und ob ihr chemisches Substrat in der Chromolyseflüssigkeit chemisch faßbar war.

Ich habe an Lebern sorgfältig mit Kochsalzlösung lebend-tot ausgebluteter Katzen Chromolyseversuche nach Unnas Angaben ausgeführt. Ich gewann ein gelbliches Pulver, das nach Unna mit dem Granoplasma identisch sein mußte. Bei Färbung der in absolutem

[1]) Boeminghaus, H.: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 67, S. 353. 1920.

[2]) Feulgen, R. u. H. Rosenbeck: Zeitschr. f physiol. Chem. Bd. 135, S. 203. 1924. — Feulgen, R. u. K. Voit: ebda. Bd. 135, S. 249, Bd. 136, S. 57, Bd. 137, S. 272. 1924. — Feulgen, R. u. K. Imhäuser: ebda. Bd. 148, S. 1. 1925. — Feulgen, R. u. F. Brauns: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 203, S. 415. 1924. — Berg, W.: Zeitschr f. mikroskop. anat. Forsch. Bd. 7, S. 421. 1926.

[3]) Hoyer, H.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 36, S. 310. 1890.

[4]) Kahle, H.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 152, S. 129. 1913.

[5]) Berg, W.: Arch. f. mikrsokop. Anat. Bd. 62, S. 367. 1903 u. Bd. 65, S. 298. 1904.

[6]) Unna, P. G.: Berlin. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 18 - 20.

Alkohol fixierten Masse mit Methylgrün-Pyronin ergab sich aber eine diffuse Mischfärbung, die keinerlei chemische Deutung zuließ.

Daß Aminosäuren auch im Gewebe die charakteristischen Farbenreaktionen geben können, ist bekannt. Afanassiew[1]) erhielt die Millonsche Reaktion an der Leber, Berg[2]) am Granoplasma desselben Organs und ich am Granoplasma der Magenhauptzellen.

Berg[3]) konnte auch zeigen, daß die aus Eiweiß bestehenden Einschlüsse der Leberzellen die Ninhydrinreaktion geben.

In der Gruppe der Eiweißkörper, die wir histologisch umschreiben können, gewinnen das Granoplasma und die Plastosomen eine besondere Bedeutung. Der chemische Aufbau dieser Gebilde ist uns nicht bekannt.

Unna hält das Granoplasma für eine Akrodeuteroalbumose, van Herwerden[4]) auf Grund seiner Löslichkeit in Nuclease für einen nucleinsäurehaltigen Eiweißkörper.

Was die Plastosomen betrifft, so glaubt A. Fischer, daß es sich um ein nucleinfreies Gemisch aus Eiweiß, Pepton, Albumose und unbekannten Übergangsstufen in die spezifischen Sekrete handelt.

Auf die Frage des Kernchromatins sei hier nicht eingegangen.

Wenn wir von all diesen Gebilden absehen, so bleibt immer noch das übrig, was wir als Protoplasma im engeren Sinne oder Cytoplasma bezeichnen.

Für die Frage der chemischen Natur der Zelle dürfte die Feststellung Nolls[5]) und Biedermanns[6]), daß in ihr histologisch nicht faßbare Zellipoide vorhanden sind, von besonderer Bedeutung sein.

II. Der physikalisch-chemische Zustand.

Wenn wir eine lebende Verdauungsdrüse unter dem Mikroskop betrachten, so sind uns zunächst Systeme von Kolloiden gegeben, formal-optisch erkennbar an ihrem verschiedenen Brechungsvermögen gegenüber dem Lichtstrahl, an ihrer Form, Größe und Lage.

Wir unterscheiden das metamikroskopische Protoplasma vom mikroskopischen. Das mikroskopische Protoplasma stellt ein System aus Mischkolloiden dar. Diese Kolloide sind entweder Emulsoide wie die Eiweißkörper und das Glykogen oder Suspensoide wie das Neutralfett. Für die Emulsoide können wir uns vorstellen, daß sie als Isokolloide und Heterokolloide vorhanden sind.

Hardy[7]) hat gezeigt, daß wir in einem Gelatinehydrosol zwei kolloide Zustände unterscheiden können, eine Lösung der Gelatine im Lösungsmittel und eine Lösung des Lösungsmittels in der Gelatine, der dispersen Phase.

Solche Verhältnisse dürften auch in der Zelle mannigfach vorliegen. Wenn wir von Zellemulsoiden sprechen, so umschreiben wir damit formal-optisch direkt die dispersen Phasen. Das Dispersionsmittel erfassen wir auch histophysiologisch nicht aus sich selber, nur aus der dispersen Phase heraus. Wir bilden aus der Verknüpfung dieser beiden kolloidchemischen Begriffe für die Zelle und ihre Teile den Begriff der Gallerte, des Gels, des Sols, den histophysiologischen Zustand des Zusammenfließens von Protoplasmatropfen oder ihrer Verflüssigung in und außerhalb der Zelle.

Wenn wir eine lebende Zelle betrachten, so befindet sich ihr Inhalt im Zustand eines momentanen dynamischen Gleichgewichts. Wir sehen ein solches Gleichgewicht zwischen Kern und Zelleib, zwischen den zahlreichen im Kern und Zelleib sichtbaren Gebilden, zwischen Zellgrenze und Intercellularflüssigkeit.

Wie wir uns diese Tatsache im einzelnen zu erklären haben, wissen wir nicht, können aber die Begriffe der Ionpeptisation, der Schutzkolloidwirkung und der Wirkung der Zelllipoide auf die Oberfläche der einzelnen Gebilde theoretisch heranziehen.

Wenn wir eine lebende Verdauungsdrüse betrachten oder verschiedene experimentell gesetzte Bilder dieser Drüse bei gleicher Fixierung und Färbung, so tritt etwas weiteres in Erscheinung. Wir beobachten dann, daß optisch faßbare Teilchen bald schwinden, bald auftreten, daß ihre Form, Größe und Lage wechselt.

Wie sind diese Vorgänge kolloidchemisch erklärbar? Wir können sie von der dispersen Phase und dem Dispersionsmittel aus zu erklären versuchen. An der dispersen Phase beobachten wir ganz allgemein zwei Vorgänge: den Vorgang der Koagulation, der Verdichtung

[1]) Afanassiew, M.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 30, S. 385. 1883.
[2]) Berg, W.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 194, S. 102. 1922.
[3]) Berg, W.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 195, S. 543. 1922.
[4]) van Herwerden, M. A.: Anat. Anz. Bd. 47, S. 312. 1914; Arch. f. exp. Zellforsch. Bd. 10, S. 431. 1913; Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 52, S. 301. 1919.
[5]) Noll, A.: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. Bd. 35. 1913.
[6]) Biedermann, W.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 202. 1924.
[7]) Hardy: Journ. of physiol. Bd. 24, S. 301. 1899.

und Aggregation mikroskopischer Gebilde oder metamikroskopischer Teilchen bis zum Eintritt in das Sichtbare. Die Entstehung der Granula in den Verdauungsdrüsen gibt uns ein Beispiel für diesen Begriff.

Der Aufladung mit Granulis in den Verdauungsdrüsen während der Ruhe entspricht vielleicht eine Sättigung und Anreicherung der Zellen mit gewissen kolloiden Substanzen. Der entgegengesetzte Vorgang ist gegeben durch die Dispersitätserhöhung und ihre Steigerung bis zur Lösung. Auch für diesen Begriff geben uns die Verdauungsdrüsen eine optisch faßbare Vorstellung. Das Reifen der Granula, ihre Löslichkeitsvorbereitung, kann unter diesen Gesichtspunkten aufgefaßt werden, ihr Austritt aus der Zelle und ihre Lösung im Lumen desgleichen.

Andere Erscheinungen, die wir beobachten, verknüpfen wir direkt mit dem Dispersionsmittel. Zunächst die Begriffe der Quellung, Entquellung und tropfigen Entmischung (*Synaeresis*). Die Bildung des Mucins aus seiner Vorstufe kann so als eine Quellung, als eine Wasseraufnahme gedeutet werden, desgleichen die Reifung der Plastosomen. Ranvier[1]) stellt sich direkt vor, daß in den Schleimzellen ein Austausch zwischen Mucigen und Vakuolen mit salzhaltigem Wasser als Inhalt stattfindet und so ein neuer Körper, das Mucin, entsteht.

Unter den Begriff der Entmischung kolloider Systeme, einer Trennung von dispersen Phasen und Dispersionsmittel fällt in den Verdauungsdrüsen das Auftreten von Vakuolen, die Bildung intracellulärer Sekretstraßen bei bestimmten Funktionszuständen, vielleicht auch das Auftreten von Binnennetzen und Holmgrenschen Kanälen.

Wenn wir in der lebenden Drüsenzelle eine Verschiebung des Kernes und der Zellinhalte beobachten, eine Änderung von Zell- und Kerngröße, Zellform und Kernform, so haben wir daran zu denken, daß es sich um den Ausdruck passiver, durch Aggregation und Lösung, Quellung und Entquellung entstandener Vorgänge handeln kann, die sich im Sinne einer Druck- und Zugwirkung auf die Inhalte gegenseitig auswirken.

Am frischen Objekt, ob wir es nun durch Gewebsabstrich, Rasiermesserschnitt oder Gefrierschnitt erhalten, treten mit dem Absterben in den Strukturen mannigfache physikalisch-chemische Veränderungen auf. Nach Doyon und Policard[2]) verändert schon Gefrieren die Plastosomen der Leberzellen, ich konnte dasselbe für die Plastosomen der Belegzellen des Magens beobachten. Solche Veränderungen in noch viel höherem Grade schaffen wir durch die Einwirkung bestimmter Reagenzien auf den frischen Gewebsschnitt. Wir beobachten dann, daß Kern und Zellgrenzen deutlicher bzw. undeutlicher werden, Zellinhalte quellen oder entquellen, auftreten oder schwinden, die einzelnen Strukturen ihr Lichtbrechungsvermögen ändern können. All diese Vorgänge sind formal-optisch nur ein Ausdruck physikalisch-chemischer, nicht chemischer Veränderungen.

Wir wenden uns zur Fixierung. Durch die Fixierung schaffen wir aus einem labilen einen stabilen Zustand, der sich, je nach dem Fixierungsmittel verschieden, von den formal-optisch gegebenen Erscheinungen vor der Fixierung wesentlich unterscheiden kann. Kolloidchemisch handelt es sich hier um verwickelte Vorgänge: Dehydratation, Änderung der Oberflächenspannung, Entladung der Teilchen, Fällung oder Lösung durch das Fixierungsmittel. Es sei an einer Reihe von Beispielen gezeigt, daß solche Momente in Frage kommen.

Betrachten wir zunächst das Glykogen. Die Ansichten über die Frage, wie dieser Körper vital in der Zelle verteilt ist, gehen weit auseinander. Bock und Hoffmann[3]) sprechen von einer diffusen amorphen Substanz, Schmaus[4]) und Barfurth[5]) von verschiedengestaltigen Massen, Schiele[6]) von sichelförmigen Körpern, während Ehrlich[7]), Langley[8]) u. a. an sein Vorkommen in gelöstem Zustand glauben. Siegenbeck van Heukelom[9]) sprach die Ansicht aus, daß sich das Zellglykogen bei der Fixierung in der Zelle verlagert, und Petersen[10]) erbrachte für diese Anschauung einen direkten Beweis. Er fand an Gefrierschnitten der Kaninchenleber, die er in Alkohol fixierte, das Glykogen gleichmäßig in der

[1]) Ranvier, L.: Le mécanisme de la sécrétion. Journ. de microgr. 1888.

[2]) Doyon, M. u. A. Policard: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 72, S. 95. 1912.

[3]) Bock, C. u. F. A. Hoffmann: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 56, S. 201. 1872.

[4]) Schmaus, H.: Zentralbl. f. allg. Pathol. 1903.

[5]) Barfurth, C. G.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 25, S. 269. 1885.

[6]) Schiele: Inaug.-Dissert. Bern 1880.

[7]) Ehrlich, P.: Zitiert auf S. 550.

[8]) Langley, J. N.: Journ. of physiol. Bd. 2. 1879; Bd. 3. 1882; Bd. 10. 1889; Philosoph. Transact. Bd. 3. 1881; Internat. Monatsschr. Bd. 1. 1884. — Langley, J. N. u. H. Sewall: Journ. of physiol. Bd. 2. 1879.

[9]) Siegenbeck van Heukelom: zit. nach Schmaus u. Albrecht: Festschr. f. Kupffer. 1899.

[10]) Petersen, O.: Anat. Anz. Bd. 25, S. 72. 1904.

Zellperipherie verteilt. Wurden größere Schnitte in Alkohol fixiert, so war das Glykogen in den Zellen der Peripherie nach dem Zentrum des Schnittes hin verdrängt. Der Stoff lag in dem der V. centralis zugekehrten Teil der Zelle. Injizierte er aber Alkohol in die V. hepatica einer Kaninchenleber, so war der Befund ganz anders. Im Zentrum der Schnitte war die Verteilung des Stoffes gleich, in der Peripherie lag die Substanz jetzt peripher, d. h. der V. centralis abgekehrt (Abb. 139).

Abb. 139. Schema des Lagerungsverhaltens des Glykogens in einer durch die V. hepatica injizierten Kaninchenleber. (Nach Petersen.)

Auch für die histologische Darstellung des Fettes muß der Einfluß der Fixierung herangezogen werden. Starke[1]) konnte für die Esculentenleber zeigen, daß bei Behandlung mit Osmiumsäure und nachträglicher Einwirkung von absolutem Alkohol im Präparat außen geschwärzte Ringkörner, innen geschwärzte Vollkörner entstanden. Der absolute Alkohol erzeugte nur Ringkörner, weil er im Innern der Tropfen bestimmte Substanzen herauslöste; die Entstehung der Vollkörner im Zentrum war darauf zurückzuführen, daß der Alkohol auf seinem Wege wasserhaltig geworden war und dadurch das Lösungsvermögen für das Innere der Fetttropfen nicht mehr besaß.

Wir kommen zu den Eiweißkörpern und betrachten zunächst das Granoplasma. Berg[2]) stellte an den Leberzellen fest, daß die Gebilde, welche wir als Granoplasma bezeichnen, im frischen Gewebe als Tropfen, im alkoholisch fixierten Gewebe dagegen als amorphe Schollen und Bröckel erscheinen (Abb. 140 u. 141). Ich machte an den Hauptzellen von Hund und Katze dieselbe Beobachtung. Die im frischen Präparat als tropfige Granula erscheinenden Gebilde der Substanz gehen hier auf Einwirkung bestimmter Fällungsreagenzien in eine amorphschollige, oft am Spongioplasma der Zellen niedergeschlagene Masse über und finden sich im alkoholfixierten Methylgrün-Pyroninpräparat als rotgefärbte Schollen, Bröckel und Keile wieder. Fixierung von Gefrierschnitten in

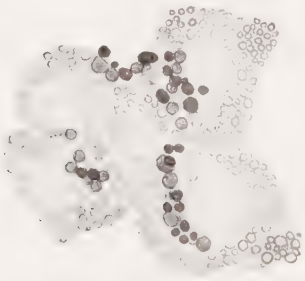


Abb. 140. Supravital gefärbte Leberparenchymzelle von gutgenährten Salamandern. Objektiv 3 mm 0,95 n. A. Kompensationsokular 6 von Zeiß. (Nach W. Berg.)

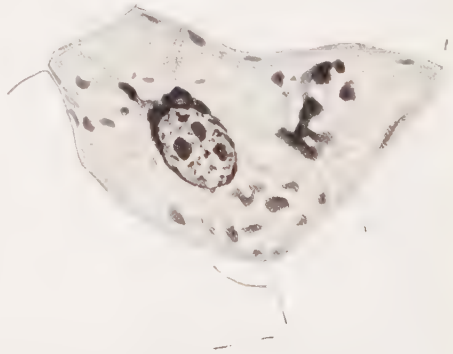


Abb. 141. Leberparenchymzelle aus einem Paraffinschnitt. Gutgenährter Salamander. Methylgrün-Pyroninfärbung. Objektiv 2 mm 1,30 n. A. Kompensationsokular 6 von Zeiß. (Nach W. Berg.)

absolutem Alkohol gibt ein anderes färberisches Bild als die Blockfixierung. Wir dürfen also auch für diese Substanz eine Verschiebung durch das Fixierungsmittel annehmen.

Ein wichtiges Kapitel in dieser Frage bilden die Plastosomen. Bang und Sjövall[3]) haben an der Froschleber nachgewiesen, daß für die Form der Plastosomen die osmotischen

[1]) Starke, J.: Zitiert auf S. 550.
[2]) Berg, W.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 194, S. 102. 1922.
[3]) Bang, J. u. E. Sjövall: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 62, S. 1. 1916.

Verhältnisse im Gewebe und bei der Fixierung maßgebend sind. Bei Isotonie erhielten sie grazile fadenförmige Strukturen, bei Hypertonie infolge Wasserverlusts eckige Schollen, bei Hypotonie infolge Quellung große tropfige Gebilde (Abb. 142, 143 u. 144). Ähnliches beobachtete ANITSCHKOW[1]) an den Leberzellen des Axolotls. Er beschrieb hier Quellungserscheinungen der Plastosomen, Umwandlung dieser Gebilde zunächst in Kugeln und schließlich in Tropfen mit einer aus der Plastosomensubstanz stammenden Hülle. In der normalen Leber des Tieres waren solche Quellungsformen manchmal vorhanden.

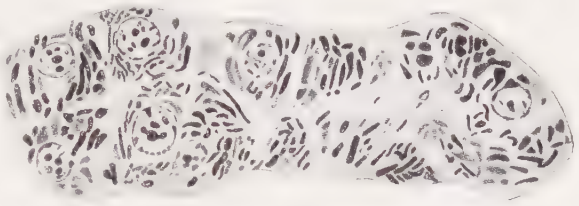


Abb. 142. Leberzellen eines Frosches, primäre Präparatbehandlung mit hypotoner Ringerlösung; Fixierung mit Formol 40% in wässeriger Lösung. Färbung mit Eisenhämatoxylin. Stark gequollene Fadenform der Chondriosomen. (Nach BANG und SJÖVALL, aus ASCHOFF: Beiträge 62.)

Diese Untersuchungen sind ein gutes Beispiel dafür, wie sehr bei Beurteilung histophysiologischer Zustände und Bilder der Wassergehalt, das Quellungswasser der Kolloide, berücksichtigt werden muß. Auf die Tatsache, daß wir z. B. in der Leber je nach dem Fixierungsmittel eine mehr körnige oder maschige oder fädige Grundstruktur erhalten, haben schon zahlreiche frühere Untersucher hingewiesen. SCHMAUS und ALBRECHT[2]) haben an demselben Organ gezeigt, daß bei Fixierung die Randzone andere Bilder liefert als das Zentrum. Wir sehen am Rande vielgestaltige Tropfen als Ausdruck einer tropfigen Entmischung, im Zentrum ist die Tropfenbildung geringer, weil hier die Fixierungsflüssigkeit allmählich und nicht stürmisch in das Gewebe tritt.

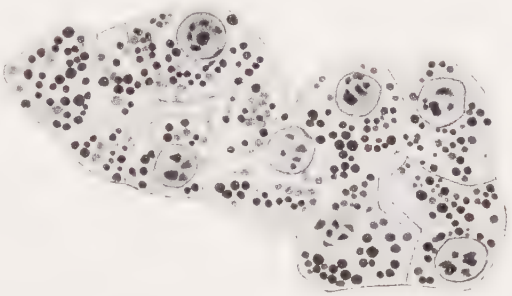


Abb. 143. Leberzellen eines Frosches. Fixierung mit Formol 10% in wässeriger Lösung. Färbung mit Eisenhämatoxylin. Vollständig tropfig umgewandelte Chondriosomen. (Nach BANG und SJÖVALL, aus ASCHOFF: Beiträge 62.)

Eine wichtige Rolle spielt die Beurteilung der Fixierung bei der Frage nach den Beziehungen zwischen Kern und Zelleib. Auf Grund des formal-optischen Befundes, daß sich gewisse Gebilde des Zelleibes in unmittelbarer Berührung mit der Kernoberfläche darstellen lassen, oder daß solche Gebilde in innigem Kontakt mit bestimmten fädigen Bildungen, den Basalfilamenten SOLGERS[3]), dem Ergastoplasma GARNIERS[4]) stehen, ist eine Beteiligung des Kernes an der Sekretion abgeleitet worden. Vom Standpunkt der Fixierung ist es aber nicht ausgeschlossen, daß es sich hier nur um den Ausdruck eines sekundären Niederschlags von Substanzen an Kernoberfläche und fädigen Gebilden handelt.

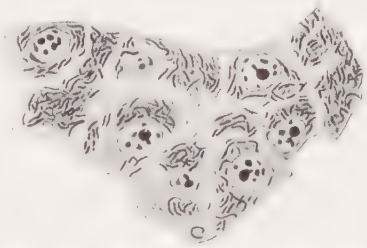


Abb. 144. Leberzellen eines Frosches. Fixierung mit Formol 10% in isotoner-relativ hypertoner Ringerlösung. Färbung mit Eisenhämatoxylin. Schlanke fadenförmige Chondriosomen. (Nach BANG und SJÖVALL, aus ASCHOFF: Beiträge 62.)

Wir haben bis jetzt nur von den fixierten Gebilden gesprochen, denen ein formaloptisches Substrat im frischen Gewebe entspricht. Es ist aber ebenso sicher, daß nicht alle Zellinhalte fixiert werden, und daß andererseits bei der Fixierung Gebilde in

[1]) ANITSCHKOW, N.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 97, S. 1. 1923.
[2]) SCHMAUS, H. u. E. ALBRECHT: Festschr. f. Kupffer. 1899.
[3]) SOLGER, B.: Anat. Anz. Bd. 9, S. 415. 1894 u. Festschr. f. GEGENBAUER, Bd. 2, S. 179. 1896.
[4]) GARNIER, CH.: Bibliogr. anat. Bd. 5. 1897.

Erscheinung treten, die vor der Fixierung nicht sichtbar waren. Es lassen sich für diesen Gesichtspunkt viele Tatsachen erbringen. So glaubt Alfred Fischer, daß die Plastosomen des Fixierungsbildes erst durch die Fixierung entstehen, wir wissen ferner, daß die Altmannsche Darstellung der Plastosomen nur die nicht ganz reifen Plastosomen fixiert. R. Krause[1]) findet in der Retrolingualis des Igels durch die Fixierung in den Zellmaschen eiweißhaltiges Sekretionsmaterial in Form feiner Granula niedergeschlagen, die im frischen Präparat nicht da sind. In der Parotis derselben Tierart sind frisch keine Granula sichtbar, bei Osmiumsäure oder Salpetersäure treten sie hingegen gleichmäßig überall in Erscheinung. Held[2]) hat solche Fragen eingehend an der Parotis der Katze und der Submaxillaris des Kaninchens studiert. In der frischen Parotis der Katze findet er verschieden große Granula mit unterschiedlichem Lichtbrechungsvermögen. Bei Altmann-Fixierung werden daraus mattgranulierte Kugeln und feine körnige Punkte, die Altmannschen Granula. Bei Einwirkung von Alkohol platzt ein Teil der Tropfen und geht in mehrere kleine Fällungskörner über. Bei längerer Einwirkung tritt zunächst eine Quellung und Vergrößerung der Tropfen auf. Es bilden sich dabei Stränge und Netze, in denen die ursprünglich getrennten Granula als Anschwellungen zu erkennen sind. Läßt man den Alkohol noch länger einwirken, so tritt schließlich eine vollständige Lösung der Körner ein. In der Submaxillaris des Kaninchens ruft Alkohol eine Lösung der Tropfen hervor. Sublimat in den hellen Zellen desgleichen, während in den dunklen Zellen eine granuläre Fällung der Tropfen auftritt. In dieser Drüse beobachtet Held auch Zellen mit Ringgranula, die er als den vitalen Ausdruck verschiedener Lösungsverhältnisse im Tropfen auffaßt. Noll[3]) glaubt, daß die roten Körnchen, die er bei der Altmannschen Methode in den Schleimzellen der Hundesubmaxillaris sieht, nicht alle vital vorgebildet sind, die in den Halbmonden auftretenden Fädchen sind keine vitalen Strukturen. Ein gutes Beispiel für diese Frage geben uns auch die Belegzellen des Magens. Im frischen Präparat erscheinen sie mattgranulär, dicht mit Granulis erfüllt, bei absolutem Alkohol wird ihre Struktur homogen, bei Plastosomendarstellung erscheinen Granula, die an Zahl und Größe keineswegs dem Bilde der frischen Zelle entsprechen.

Wir wenden uns zur Färbung. Wir haben hier zunächst die Vital- und Supravitalfärbung kurz zu betrachten. Wir erhalten bei dieser Methode allgemeine Zellgranula, die nach M. Heidenhain nicht den Ausdruck einer vitalen Funktion darstellen und, wie von Möllendorff gezeigt hat, physikalisch-chemisch zu erklären sind. Wir können andererseits mit bestimmten Farben, Janusgrün u. a., die vielleicht eine besondere Lipoidlöslichkeit besitzen, Plastosomen der Verdauungsdrüsen vital darstellen [Michaelis[4]), Laguesse[5]), Bensley[6])]. Färben wir das fixierte Gewebe, so können wir den technischen Prozeß mit M. Heidenhain und P. G. Unna chemisch, mit Pappenheim[7]) teils chemisch, teils physikalisch-chemisch oder mit Alfred Fischer und von Möllendorff physikalisch-chemisch auffassen. Die Anhänger der chemischen Theorie der Färbung schließen aus dem gleichen färberischen Verhalten der Gebilde auf ihre gleiche histochemische Natur und biologische Bedeutung und suchen durch Anwendung von Farbstoffgemischen die im Gewebe gegebenen formalen Inhalte chemisch-biologisch herauszudifferenzieren. Wie wenig eine solche Auffassung für sich hat, erhellt gerade aus den Plastosomen der Verdauungsdrüsen. Der Vielheit der physiologisch-chemischen Natur als Träger verschiedener Fermente bzw. Fermentvorstufen steht eine durchaus gleichartige Darstellung der Gebilde histologisch gegenüber. Wir müssen hier wiederum auf die kritischen Untersuchungen Alfred Fischers zurückgreifen. Fischer hat gezeigt, daß man bei Einfach- und Mehrfachfärbung je nach der Diffusionsgeschwindigkeit und Konzentration der angewandten Farbstoffe, der Dichte, Größe und Konzentration chemisch-gleicher Eiweißkörper verschiedene Färbungen bekommen kann. Es hängt der Effekt von mannigfachen physikalisch-chemischen Bedingungen ab.

Es sei als Beispiel einer physikalisch-chemischen Färbung zunächst die Färbung der Plastosomen nach Altmann angeführt. Fischer wandte diese Methode auf eine Albumose-Granulamischung verschiedener Körnchengröße an und fand, daß bei succedaner Färbung mit S-Fuchsin-Pikrinsäure die großen Granula rot, die kleinen pikringelb erscheinen. Wirken beide Färbungskomponenten aber simultan ein, so erscheinen umgekehrt die großen Granula gelb, die kleinen rot. Die Erklärung der Erscheinung liegt bei der simultanen

[1]) Krause, R.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 45, S. 93. 1895.
[2]) Held, H.: Arch. f. Anat. (u. Physiol.) 1893, S. 284.
[3]) Noll, A.: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. Suppl. 1902, S. 166.
[4]) Michaelis, L.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 55, S. 558. 1900.
[5]) Laguesse, E.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 73, S. 150. 1912.
[6]) Bensley: Americ. journ. of anat. Bd. 12, S. 297. 1911.
[7]) Pappenheim, A.: Farbchemie. Berlin 1901.

Einwirkung der Färbungskomponenten in der größeren Diffusionskonstante der Pikrinsäure, bei der succedanen Einwirkung in der größeren Dichte der großen Granula. Wir können diese Befunde auch auf die ALTMANNsche Färbung am Gewebe übertragen. Wir sehen hier, daß die größten Plastosomen gelb gefärbt sind, die kleineren rot. Wir dürfen aber annehmen, daß die großen Gebilde, die vor der Verflüssigung stehen, mehr Quellungsflüssigkeit enthalten und darum weniger dicht sind als die kleinen. Sie geben darum bei der Differenzierung des mit S-Fuchsin überfärbten Präparates die rote Farbe schneller ab als die kleineren dichteren Gebilde, und die Pikrinsäure setzt sich an die Stelle des S-Fuchsins. Ganz ähnliche Prinzipien gelten für die Färbung mit Eisenhämatoxylin.

Ein anderes Beispiel einer physikalisch-chemischen Färbung gibt uns die Darstellung des Granoplasmas mit Methylgrün-Pyronin. Auch hier haben wir zunächst eine Überfärbung mit Pyronin und erst nachträglich eine Herausdifferenzierung in Alkohol. Die rote Farbe haftet dabei fester am Granoplasma, d. h. Eiweißfällungsprodukten bestimmter kolloider Eigenschaft. Differenzieren wir das Präparat zu kurz in Alkohol, so überdeckt das Pyronin die mit Methylgrün gefärbten Strukturen auch im Kern, differenzieren wir zu lange, so löst es sich aus dem Granoplasma allmählich heraus. Das Granoplasma zeigt uns noch eine andere Erscheinung, die ebenso physikalisch-chemisch zu deuten ist. In den Hauptzellen des Magens kann man beobachten, daß die als Granoplasma aufzufassenden tropfigen Gebilde des frischen Objektes Neutralrot annehmen, während die Fällungsform derselben Substanz im alkoholfixierten Präparat keine elektive Färbung mit Neutralrot gibt.

VON MÖLLENDORFF hat gezeigt, daß wir zwischen Durchtränkungsfärbung und Niederschlagsfärbung zu unterscheiden haben. Die sauren Farben geben nur die erstere, die basischen beide.

Die Darstellung der Plastosomen mit S-Fuchsin ist eine typische Durchtränkungsfärbung, ebenso die Färbung des Granoplasmas mit Pyronin im Methylgrün-Pyroningemisch, das als zweite Färbungsreaktion die Darstellung bestimmter Gebilde mit Methylgrün als Niederschlagsbild gibt. Wir könnten hier annehmen, daß die eine Farbe im Dispersionsmittel gelöst wird, während die andere an die disperse Phase adsorbiert ist. Ob letzterer Vorgang rein physikalisch-chemisch ist oder eine Salzbildung der basischen Farbe mit den Aminosäuren des Eiweißes darstellt, kann heute noch nicht entschieden werden.

Für die Beurteilung histophysiologischer Vorgänge in den Verdauungsdrüsen spielt die Färbung eine mannigfach herangezogene Rolle. Sie wird vor allem da als Beweis herangezogen, wo es sich um die Frage der Beteiligung des Kernes an der Sekretion handelt. Daß hier eine auf gleicher Färbbarkeit gegründete Beobachtung nicht ausreicht, histophysiologische Schlußfolgerungen zu ziehen, erhellt aus dem oben Gesagten. Dasselbe gilt für die amphitrope Reaktion bestimmter Zellen der Speicheldrüsen und für die metachromatische Färbung des Schleimes. VON MÖLLENDORFF hat gezeigt, daß die metachromatische Färbung z. B. mit Toluidinblau eine Niederschlagsfärbung darstellt, während bei Durchtränkungsfärbung hier blau gefärbte Gebilde erscheinen.

III. Der biologische Vorgang.

Wir haben die in den Verdauungsdrüsen uns zur kritischen Ausdeutung vorliegenden Bilder nach ihrer chemischen und physikalisch-chemischen Seite hin betrachtet und wenden uns nun der Frage zu, wie diese Bilder histophysiologisch verwertet werden können.

Gegeben sind uns Befunde am lebenden bzw. überlebenden Objekt und am technisch behandelten Präparat. Der Vergleich von Objekten, die wir unter verschiedenen experimentell vorher gesetzten physiologischen Einflüssen erhalten, aber unter gleichen Fixierungs- und Färbungsbedingungen betrachten, gibt uns hier histophysiologisch diskutierbare Befunde.

Wir haben in der Zelle zunächst präformierte morphologisierte Strukturen anzunehmen, primäre Strukturen, gleichsam die Umrandung der im funktionellen Wechsel befindlichen Gebilde.

Es sind uns in diesem Sinne gegeben die Kernmembran, das Kerngerüst und die Kernkörperchen, im Zelleib das Cytoplasma oder Protoplasma im engeren Sinne und die Zellgrenze.

Für eine weitere Struktur des Zelleibs, das Spongioplasma [P. G. Unna[1]), ver Eecke[2])] = Filarmasse [Klein[3]), List[4])] = retikuläre Substanz [Schieffer-decker[5])] = Zellsubstanznetz [Stöhr[6])] wissen wir das nicht.

Das Spongioplasma ist von Rawitz[7]) als ein Gerinnungsprodukt aufgefaßt worden, von anderen, wie R. Krause, wird diese Auffassung abgelehnt.

Langley[8]) spricht von einem Netzwerk und beobachtet sein Schwinden und Zusammenfließen bei bestimmten Funktionszuständen. Er unterscheidet in der Zelle noch eine besondere Substanz, das Hyaloplasma, das sich in den Maschen dieses Netzes befindet und den Mutterboden für die Granula darstellt. M. Heidenhain u. a. fassen das Netzwerk als eine optische Prägung auf, die durch paraplasmatische Einschlüsse entsteht.

Es ist möglich, daß wir diese Bildung in den verschiedenen Zellarten verschieden beurteilen müssen. Wenden wir uns zu den präformiert funktionellen Strukturen, die wir als Paraplasma dem Cytoplasma gegenüberstellen, so haben wir ihre Charakterisierung schon oben gegeben.

In die Gruppe der präformiert funktionellen Gebilde dürften auch die Basalfilamente Solgers[9]) — Ergastoplasma Garniers[10]) (Abb. 145), die intracellulären Sekretcapillaren und die Holmgrenschen Kanäle gehören. Wir finden schließlich Strukturen, für die die Frage ihrer Präexistenz nicht mit Sicherheit zu entscheiden ist. So die von vielen beschriebenen Intercellularlücken und -brücken, die von Kolossow[11]) und Garten[12]) als präexistent, von v. Ebner[13]) als Schrumpfungserscheinungen gedeutet wurden. Ferner die Kittleisten oder -linien, die man im Eisenhämatoxylinpräparat erhält. Ihre histophysiologische Bedeutung wurde namentlich von Zimmermann[14]) und Bonnet[15]) betont, von anderen, wie Kolossow[11]), abgelehnt. Braus[16]) erwähnt, daß ihre Darstellung launisch ist. Auf die große Zahl der bei Metallimprägnation erhaltenen Gebilde sei in demselben Sinne hingewiesen.

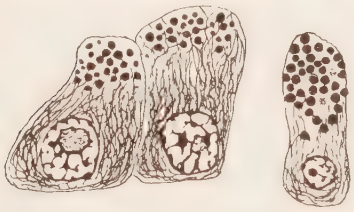


Abb. 145. Pankreaszellen vom Frosch. Sekretkörner und fadenartiges Ergastoplasma. (Nach Mathews.)

Betrachten wir die histophysiologisch deutbaren Veränderungen, so sehen wir solche am Kern, der mitotische und amitotische Teilung zeigen kann und bei bestimmten physiologischen Zuständen seine Form, Größe und Lage ändert. Inwieweit diese Veränderungen aktiver oder passiver Art sind, läßt sich bis

[1]) Unna, P. G.: Zitiert auf S. 551.
[2]) ver Eecke, A.: Arch. de biol. Bd. 13, 1, S. 61. 1895.
[3]) Klein, E.: Quart. journ. of microscop. science N. F. Bd. 18. 1878; Bd. 19. 1879. — Klein, E.: Elements of histology. London 1883.
[4]) List, J. K.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 26, S. 543. 1886.
[5]) Schiefferdecker, P.: Nachr. v. d. Ges. d. Wiss., Göttingen, Nr. 2. 1884.
[6]) Stöhr, Ph.: Festschr. f. Kölliker, S. 423. Leipzig 1887; Anat. Anz. Bd. 2, S. 372. 1887; Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 47, S. 447. 1896; Lehrb. d. Histol. 12. Aufl. Jena 1906.
[7]) Rawitz, B.: Grundriß der Histologie. Berlin 1894.
[8]) Langley, J. N.: Zitiert auf S. 553.
[9]) Solger, B.: Zitiert auf S. 555.
[10]) Garnier, Ch.: Zitiert auf S. 555.
[11]) Kolossow, A.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 52, S. 1. 1898.
[12]) Garten, S.: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1895.
[13]) Ebner, V. v.: Köllikers Handb. d. Gewebelehre d. Menschen. 6. Aufl., Bd. III, 1. Leipzig 1899.
[14]) Zimmermann, K. W.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 52, S. 552. 1898.
[15]) Bonnet, R.: 31. Bericht d. Oberhess. Ges. f. Natur- u. Heilk. 1896.
[16]) Braus, H.: Habilitationsschr. Jena 1896 u. Jenaer Denkschriften Bd. 5. 1896.

heute nicht entscheiden. Was das Kernchromatin betrifft, so dürfte nur seine Menge histophysiologische Deutungen zulassen.

Am Zelleib beobachten wir zunächst eine Änderung der Größe und Form. Am fixierten Objekt stellt dieser Wechsel einen schwer zu entwirrenden Komplex zwischen vitalem Vorgang und Effekt der Fixierung dar.

Wir haben aber in der Literatur viele Anhaltspunkte für die Auffassung, daß Form und Größe der Zelle den Ausdruck einer verschiedenen Füllung mit Zellkolloiden und Quellungswasser darstellen.

Wir sehen, daß in der Zelle bei der Sekretion die Einschlüsse sich verschieben und haben hier neben einem passiven Effekt an aktive Triebkräfte zu denken.

Diese Triebkräfte können zunächst außerhalb der Zelle liegend gedacht werden. So stellt sich Unna[1]) vor, daß die Zelle von einem contractilen Geflecht umgeben ist, das dem Einfluß der Nerven unterliegt.

In manchen Drüsen, z. B. der Nickhautdrüse des Frosches, sehen wir um die Zelle Elemente glatter Muskelfasern, deren Kontraktion direkt zu beobachten ist. Die Tatsache aber, daß solche Elemente manchen Drüsenzellen, z. B. den einzelligen Becherzellen fehlen, spricht dafür, daß die Triebkräfte bei der Sekretion von der Zelle selber ausgehen.

Stricker und Spina[2]) dachten sich für die Nickhautdrüse des Frosches den Sekretionsmodus in der Weise, daß die Zelle aktiv beweglich ist, durch Streckung Flüssigkeit von der Basis her ansaugt und durch Zusammenziehung das fertige Sekret lumenwärts ausstößt.

Die Anschauung dieser Autoren ist durch R. Heidenhain, Biedermann[3]) und Drasch[4]) genügend widerlegt worden.

R. Heidenhain spricht von einem Wasserstrom, der in die Zelle eintritt und, in seiner Funktion an das Protoplasma gebunden, das Sekretionsmaterial zur Ausstoßung bringt.

Kolossow[5]) verlegt die treibende Kraft in ein protoplasmatisches Zellgerüst, das bei seiner aktiven Kontraktion auf den paraplasmatischen Inhalt einen Druck ausübt, der sein Entweichen in bestimmter Richtung veranlaßt, bei seiner Wiederausdehnung Material für den Aufbau neuer Produkte in sich einsaugt.

Protoplasma und Kern sind nach ihm nicht aktiv am Sekretionsvorgang beteiligt. Die Volumvergrößerung des Kernes und das Hervortreten seines Gerüstwerks hat ihre Ursache im verminderten Druck des Zellinhalts bei bestimmten Funktionsstadien.

Eine besondere Bedeutung gewinnt die Granulafrage. Von der Anschauung Cl. Bernards[6]), daß das Cytoplasma sich direkt in die Granula umbildet, sind wir abgekommen. Die Bioblastentheorie Altmanns und die Plasmosomentheorie J. Arnolds stellen nur eine besondere Modifikation dieser Auffassung dar. Andere Forscher, wie namentlich R. Heidenhain, glaubten, daß bei der Granulabildung das Cytoplasma nur teilweise angegriffen wird. Die meisten Forscher hingegen lehnen eine Zerstörung des Cytoplasmas bei der Granulabildung ab. Die als Körnchen, Stäbchen oder Fädchen in der Zelle auftretenden

[1]) Unna, P. G.: Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1881, Nr. 14.

[2]) Stricker S. u. A. Spina: Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss., Wien. Mathem.-naturw. Kl. Bd. 80, Abt. 3, S. 95. 1879.

[3]) Biedermann, W.: Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss., Wien. Mathem.-naturw. Kl. Bd. 71, S. 377. 1875; Bd. 86, S. 67. 1882; Bd. 94, S. 2. 1886 u. Zeitschr. f. allg. Physiol. Bd. 2. 1903.

[4]) Drasch, O.: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1889, S. 96.

[5]) Kolossow, A.: Zitiert auf S. 558.

[6]) Bernard, Cl.: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 34. 1852.

Gebilde sind in der Literatur sehr verschieden bezeichnet worden. Man hat auf Grund des optisch-formalen bzw. färberischen Verhaltens die kleinsten Körner als Plasmosomen, die größeren als Plastosomen oder Granula bezeichnet, die Stäbchen als Plastokonten, die Fädchen als vegetative Fäden (Altmann). Auf Grund färberischer Unterschiede, die keineswegs für eine Abgrenzung ausreichen, hat man die Mitochondrien (Chondriosomen und Chondriokonten) abgetrennt. Vom Standpunkt der Histophysiologie fallen diese Gebilde alle in dieselbe Kategorie darstellbarer Einschlüsse. Was das Wachstum der Granula betrifft, so können wir nicht entscheiden, ob es aus sich heraus oder durch Verschmelzung kleinerer Elemente erfolgt. Dasselbe gilt für die Umwandlung der Granula in Stäbchen. Für den physikalisch-chemischen Begriff der Dispersitätserhöhung und Quellung der Granula hat die Histophysiologie den Begriff der Reifung geprägt. Es decken sich beide Anschauungen, wenn wir den biologischen Vorgang zunächst physikalisch-chemisch deuten. Vom Standpunkt der Verdauungs- und Stoffwechselphysiologie können wir die in der Zelle vorhandenen Einschlüsse in Betriebsstoffe und Baustoffe trennen. Zu den Betriebsstoffen gehört das Neutralfett, das Glykogen und das Granoplasma. Zu den Baustoffen haben wir vor allem die Kategorie der Körnchen, Stäbchen und Fädchen zu rechnen.

Vom Standpunkt der Fermentlehre sind wir geneigt, in diesen Bildungen das histophysiologische Äquivalent der Fermentbereitung zu erblicken. Es kann sich aber nur um kompliziert gebaute Trägersubstanzen handeln, an die Fermente bzw. Profermente irgendwie gebunden sind.

Wir sehen hier vor allem, daß mehreren Fermenten bzw. Vorstufen histologisch nur eine Kategorie von Einschlüssen gegenübersteht.

Wir sehen ferner, daß die Einschlüsse vorhanden sein können, das Ferment aber nicht. So konnten Ellenberger und Hofmeister[1]) im Pankreas des hungernden Pferdes kein Trypsinogen nachweisen, trotzdem die Zymogenkörnchen der Drüse vorhanden waren. Für die Speicheldrüsen gilt zum Teil dasselbe [Goldschmidt[2]) und Gottschalk[3])].

B. Die Mundhöhlendrüsen.

I. Der allgemeine Bau der Mundhöhlendrüsen als Ausdruck der Funktion.

Die Drüsensekrete der Mundhöhle haben bei den Wirbeltieren zwei Aufgaben zu erfüllen, eine mechanische und eine chemische. Die phylogenetisch ältere mechanische Aufgabe ist an das Auftreten von schleimproduzierenden, mukösen Drüsen geknüpft, die als Sekret den Schmier- oder Gleitspeichel liefern. Er schützt das Innere der Mundhöhle vor Austrocknung, begünstigt das Haftenbleiben der aufgenommenen Nahrung, erhöht ihre Gleitfähigkeit beim Schluckakt und schafft eine schützende Umhüllung um solche Nahrungsmittel, welche wegen ihrer gröberen Beschaffenheit die Gebilde der Mundhöhle mechanisch reizen und verletzen könnten. Wir verstehen aus diesen funktionellen Aufgaben, daß die Speicheldrüsen den im Wasser lebenden Wirbeltieren fehlen. Die Fische besitzen nur Becherzellen, die Speicheldrüsen fehlen auch den Seeschildkröten und den Walen, sie sind klein bei den Krokodilen, bei den Robben rückgebildet und bei den Sumpf- und Schwimmvögeln weniger ausgestaltet als bei anderen

[1]) Ellenberger, W. u. W. Hofmeister: Arch. f. wiss. Tierheilk. Bd. 7—10. 1881—1884.
[2]) Goldschmidt, E.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 10, S. 273, 299, 361. 1886.
[3]) Gottschalk, A.: Inaug.-Dissert. Zürich 1910.

Ausdehnung der Speicheldrüsen von Chelidon urbica (in Millimetern gemessen) nach MATHILDE ANTONY.

Drüse	I. 10 Tage alt	II. 3 Wochen alt	III. Junge, ausgewachsene Hausschwalbe	IV. Alte Hausschwalbe zur Zeit des Nestbaues getötet	V. Zunahme der Ausdehnungen, in % ausgedrückt, bezogen auf die 10 Tage alte Schwalbe
Gl. mandibul. externa	Gesamtlänge . . . . 7 Maximalbreite . . . 1,2 Schlauchdrüse Breite im vord. Teil 0,2 Breite im hint. Teil 0,3	Gesamtlänge . . . . 8 Maximalbreite . . . 1,6 Schlauchdrüse wie I	Gesamtlänge . . . . 9 Maximalbreite wie II Schlauchdrüse wie I	Gesamtlänge . . . . 9 Maximalbreite . . . 2,5 Schlauchdrüse Breite im vord. Teil (Durchschnitt) . . 0,25 Breite im hint. Teil 0,6	Gesamtlänge . . . 28,6 Maximalbreite . . 108,3 Schlauchdrüse Breite im vord. Teil 25 Breite im hint. Teil 100
Gl. mandibul. medialis	Gesamtlänge . . . . 6 Maximalbreite . . . 0,6 größte Einzeldrüse Breite . . . . . 1 Länge 0,5	Gesamtlänge . . . . 6 Maximalbreite . . . 0,7 größte Einzeldrüse Länge . . . . . 1,1 Breite 0,5	Gesamtlänge wie II Maximalbreite wie II größte Einzeldrüse wie II	Gesamtlänge . . . . 8,5 Maximalbreite . . . 1 größte Einzeldrüse Länge . . . . . 1,3 Breite 0,7	Gesamtlänge . . . 41,7 Maximalbreite . . 66,7 größte Einzeldrüse Länge . . . . . 30 Breite 40
Gl. mandibul. interna	Gesamtlänge . . . . 1,4 Maximalbreite . . . 0,3	Gesamtlänge . . . . 1,6 Maximalbreite wie I	Gesamtlänge wie II Maximalbreite wie II	Gesamtlänge . . . . 2 Maximalbreite . . . 0,7	Gesamtlänge . . . 42,9 Maximalbreite . . 133,3
Gl. linguales inferiores	Gesamtlänge . . . . 1 Maximalbreite . . . 0,2	Gesamtlänge . . 1,1–1,2 Maximalbreite 0,25–0,3	Gesamtlänge wie II Maximalbreite wie II	Gesamtlänge . . . . 1,2 Maximalbreite . . . 0,3	Gesamtlänge . . . 20 Maximalbreite . . 50
Gl. linguales superiores	Höhe des Dreiecks . 1,6 Länge der Basis 2 2,2	Höhe des Dreiecks . 2 Länge der Basis 2,6 2,8	Höhe des Dreiecks wie II Länge der Basis . . 2,8	Höhe des Dreiecks . 2,8 Länge der Basis . . 2,8	Höhe des Dreiecks 75 Länge der Basis . 40
Gl. palato-pterygoid.	Breite im vord. Teil 2,8 Breite im hint. Teil 2,4	Breite im vord. Teil 3 Breite im hint. Teil 2,8	Breite im vord. Teil 3 Breite im hint. Teil 3–3,2	Breite im vord. Teil 4	Breite im vord. Teil 42,9
Gl. angularis oris	Schlauchdrüse Länge . . . . . 5 Maximalbreite . . . 0,2 Gesamtbreite an der Mündung 2	Schlauchdrüse Länge wie I Maximalbreite . . . 0,6	Schlauchdrüse Länge wie I Maximalbreite . 0,6–0,7	Schlauchdrüse Länge . . . . . 6 Maximalbreite . . . 0,8 Gesamtbreite an der Mündung 4	Schlauchdrüse Länge . . . . . 20 Maximalbreite. . . 300 Gesamtbreite an der Mündung . . . 100

Vögeln. Eine Sonderrolle kommt den mukösen Drüsen einiger Vogelarten zu, welche ihr Nest aus allerhand Material verfilzen und dabei als Bindemittel ihren Speichel verwenden (Buchfink, Distelfink, Schwanz- und Beutelmeise). Speichel verwendet beim Nestbau auch der Mauersegler, in noch ausgiebigerer Weise die Haus- und Rauchschwalbe, die mit ihm Lehm und Erdteilchen, aus denen ihre Nester bestehen, zusammenkitten. In den echten Suppenschwalben haben wir sogar Vögel vor uns, welche ihr Nest ganz aus Speichel bauen. Anatomisch finden wir entsprechend beim Mauersegler und der Haus- und Rauchschwalbe zur Zeit des Nestbaues eine beträchtliche Anschwellung der Unterkieferdrüsen [Marshall[1]), Mathilde Antony[2])].

Einen engen Zusammenhang zwischen anatomischem Bau und physiologischer Funktion finden wir ferner bei einigen Tierarten, die ihre Fangzunge wie eine Leimrute benutzen und mit klebrigem Speichel überziehen, damit die aus lebenden, sich bewegenden Insekten bestehende Nahrung besser daran haftet.

Wir sehen dies bei den ameisenfressenden Spechten, dem Wendehals und Grünspecht, den ameisenfressenden Säugetieren, Ameisenigel und Ameisenbär.

Anatomisch finden wir hier eine bedeutende Ausgestaltung der Unterkieferdrüse als Anpassung an die Art der Nahrungsaufnahme.

Bei den Buntspechten, die neben Insekten Beeren fressen, und beim Schwarzspecht, der sich von Käfern und ihren Larven nährt, weist die für Spechte charakteristische Gl. picorum keine solche Größenentwicklung auf.

Eine zweite, phylogenetisch jüngere Aufgabe der Mundhöhlendrüsen besteht in der Produktion eines Speichels, dem die Verdünnung und Neutralisation der Nahrung und die Verdauung der Kohlenhydrate zukommt.

Gelangen feste Stoffe in die Mundhöhle, so werden sie gelöst und schmeckbar gemacht, allzu stark reizende werden verdünnt und ihre Reizwirkung dadurch abgeschwächt, durch den Erguß flüssigen Speichels werden schließlich auch die Gräben der Geschmacksorgane der Zunge gereinigt. Es bestehen hier Beziehungen zur Physiologie der Magenverdauung, indem vom Schmecken der Stoffe im Mundraum wichtige Reflexe auf den Magen ausgehen. Schon lange ist es bekannt, daß auf Einbringung von Säure oder Alkali der Speichel besonders große Eiweißmengen (Albuminate) enthält, welche die Säure bzw. das Alkali neutralisieren. Zu diesen Aufgaben kommt die fermentative, die Produktion des Ptyalins hinzu. All diese Aufgaben sind an die serösen Komplexe geknüpft, an die serösen Zungendrüsen, die Parotis und die serösen Anteile der gemischtzelligen Submaxillaris und Sublingualis.

Bei den Arten, welche saftige Nahrung aufnehmen, vor allem bei den Fleischfressern, sehen wir die serösen Anteile gering entwickelt.

Eine starke Entwicklung dieser Komplexe beobachten wir hingegen bei den Säugetieren, welche sich von trockener, kohlenhydratreicher Kost ernähren, vor allem bei den grasfressenden Wiederkäuern und bei den Nagern. R. Krause[3]) konnte für die Submaxillaris bzw. Retrolingualis der Säuger folgende Reihe aufstellen, in der die minimalste Entwicklung der serösen Komplexe obenan steht:

Bär, Hund, Schwein, Katze, Schaf, Gazelle, Mensch, Affe, Manguste.

Der carnivore Hund besitzt vorwiegend muköse, der omnivore Mensch vorwiegend seröse Komplexe.

Bei den Giftschlangen gewinnt die hintere Oberlippendrüse (Parotis) als Giftdrüse die Sonderfunktion der Giftbereitung; dieselbe Funktion kommt einer Unterkieferdrüse bei der giftigen Eidechse Heloderma suspectum Cope zu.

---

[1]) Marshall, W.: Der Bau der Vögel. Webers naturwiss. Bibl., Leipzig 1895.
[2]) Antony, Mathilde: Zool. Jahrb., Abt. f. Anat. Bd. 41, H. 4, S. 547. 1920.
[3]) Krause, R.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 49, S. 707. 1897.

Die Ausgestaltung und die Wirkungsbreite der hier besprochenen physiologischen Funktionen der Mundhöhlendrüsen ist anatomisch-histologisch durch Zahl und Verteilung der Drüsen im Mundraum und durch ihren allgemeinen Aufbau charakterisiert.

Wir können dies durch die Wirbeltierreihe hindurch verfolgen.

Die Amphibien besitzen nur muköse Drüsen, die als Zungendrüsen, Zwischenkieferdrüsen (Gl. intermaxillaris oder internasalis) und Rachendrüsen der Anuren auftreten.

Bei den Reptilien können wir bereits Zungen-, Gaumen-, Unterzungen- und Lippendrüsen unterscheiden. Hier kommt es zum ersten Male zur Bildung seröser Elemente, z. B. an der Unterzungendrüse von Lacerta und Anguis fragilis [v. Seiller[1])].

Eine noch weitgehendere Ausgestaltung sehen wir dann bei den Vögeln, deren Speicheldrüsen nach M. Antony als Gl.Gl. linguales superiores und inferiores, mandibulares anteriores und posteriores, arytaenoideae, palatinae, pterygoideae und Gl. angularis oris = Parotis der älteren Autoren zu unterscheiden sind.

Bei den Säugetieren haben wir die mukösen und serösen Zungendrüsen, die Drüsen der Lippen, Backen und des Gaumens von den eigentlichen Speicheldrüsen (Parotis, Submaxillaris und Sublingualis) zu trennen.

Ranvier[2]) und Zumstein[3]) haben gezeigt, daß einigen Säugetieren eine Gl. retrolingualis zukommt. Die Drüse unterscheidet sich von der Submaxillaris dadurch, daß sie nur einen Ausführungsgang besitzt und hinter der Kreuzung des N. lingualis mit dem Ausführungsgang liegt. Sie findet sich bei Ratte, Maus, Hamster, Eichhörnchen, Meerschweinchen, Igel, Spitzmaus, Maulwurf, Frettchen, Wiesel, Hermelin, Fledermaus, Hund, Katze, Schwein, Schaf und Rind, fehlt beim Kaninchen, Hasen, Pferd und Esel.

Alle Mundhöhlendrüsen dürfen wir uns aus einfachen Einsenkungen des Epithels entstanden denken. Die Vergrößerung der sezernierenden Fläche und das Zusammendrängen auf kleinen Raum hat eine Fältelung der sekretbildenden Zellschichten notwendig gemacht, die sich im histologischen Bau mannigfach ausdrückt. Es entstanden auf diese Weise die einfachen und zusammengesetzten, d. h. verästelten schlauchförmigen (tubulösen), schlauchtraubenförmigen (alveolotubulösen) und rein traubenförmigen (alveolären) Drüsen. Durch diese Bildungen war die Schaffung eines Sekretsammelraumes gegeben, den wir noch in besonderer Weise ausgestaltet finden können. Wir sehen diese ausführenden Röhrensysteme bei der Parotis in Schaltstücke, Speichelröhren und Ausführungsgänge getrennt, bei der Submaxillaris als Schaltstücke, Sekretröhren und Ausführungsgänge, bei der Sublingualis als Sekretröhrenandeutung und Ausführungsgänge. Die Histophysiologie macht es wahrscheinlich, daß einigen dieser Bildungen besondere sekretorische Funktionen zukommen.

In den gemischten seromukösen Speicheldrüsen, Submaxillaris, Retrolingualis und Sublingualis, gewinnen die serösen Anteile, die Gianuzzischen *Halbmonde*, ein besonderes histophysiologisches Interesse.

Die historische Betrachtung zeigt, daß die Halbmonde funktionell sehr verschieden gedeutet worden sind.

Nach der Ersatztheorie R. Heidenhains stellen sie Ersatzzellen für die bei der Sekretion zugrunde gehenden Schleimzellen dar.

Nach der Zweiphasentheorie [Hebold[4]), Stöhr[5]), Nadler[6]), Seidenmann[7]), Noll[8]) u. a.] sind die Halbmondzellen junge oder sekretleere Schleimzellen.

Nach der Zweisekrettheorie dagegen, die von den meisten Untersuchern [v. Ebner[9]), Langley[10]), Solger[11]), R. Krause[12]), E. Müller[13]), Zimmermann[14]),

[1]) Seiller, R. v.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 88, S. 177. 1891 u. Festschrift f. Leuckart, S. 250. Leipzig 1892.

[2]) Ranvier, L.: Zitiert auf S. 553. [3]) Zumstein, J.: Habilitationsschr. Marburg 1891.

[4]) Hebold, O.: Inaug.-Dissert. Bonn 1879. [5]) Stöhr, Ph.: Zitiert auf S. 558.

[6]) Nadler, J.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 50, S. 419. 1897.

[7]) Seidenmann, M.: Internat. Monatsschr. f. Anat. u. Physiol. Bd. 10, S. 599. 1893.

[8]) Noll, A.: Zitiert auf S. 556. [9]) Ebner, V. v.: Zitiert auf S. 558.

[10]) Langley, J. N.: Zitiert auf S. 553. [11]) Solger, B.: Zitiert auf S. 555.

[12]) Krause, R.: Zitiert auf S. 562.

[13]) Müller, E.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 45, S. 463. 1895; Arch. f. Anat. (u. Physiol.) 1896, S. 305; Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd. 64, S. 624. 1898.

[14]) Zimmermann, K. W.: Zitiert auf S. 558.

Kolossow[1]), Oppel, Maximow[2]) u. a.] vertreten wird, sind sie Bildungen sui generis, die keine funktionellen Übergänge zu den Schleimzellen zeigen.

Nach neueren Untersuchungen M. Heidenhains[3]) zeigen die Halbmondzellen der Submaxillaris bei Anwendung seiner verbesserten Mallory-Färbung eine amphitrope Reaktion, d. h. sie geben zugleich die charakteristische Farbenreaktion für seröses Sekretmaterial und Schleimstoffe. Die Halbmonde sollen hier aus den Acinis durch Verschleimung der Schaltstücke entstanden sein.

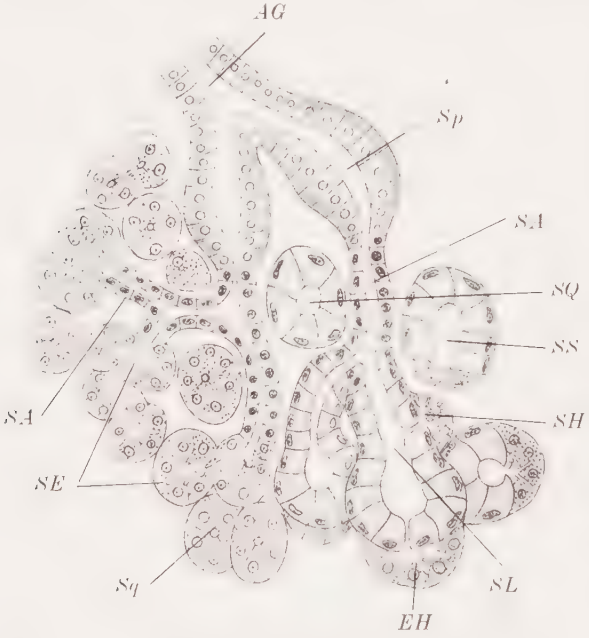


Abb. 146. Schema der Submaxillardrüse vom Menschen. Äußere Umrisse sowie gegenseitige Größenverhältnisse der Schleimschläuche und Eiweißalveolen unter teilweiser Benutzung der Rekonstruktionen von S. Maziarski. *AG* Ausführungsgang eines Endläppchens; *Sp* Speichelrohr; *SA* Schaltstück; *SL* ein Schleimschlauch der Länge nach; *SQ* quergetroffen; *EH* endständiger, echter Halbmond; *SH* seitenständiger Halbmond; *SS* Übergang eines Schleimschlauches in einen serösen Abschnitt, wodurch eine halbmondartige Bildung vorgetäuscht wird; *SE* seröse Alveolen mit Sekretröhrchen im Längsschnitt; *Sq* im Querschnitt. (Nach Schaffer: Zeitschrift für wissenschaftliche Zoologie 89.)

Metzner[4]), der die Heidenhainsche Färbemethode auf die Parotis anwandte, fand eine amphitrope Reaktion in der Parotis des Hundes, während die Parotis des Menschen sie nicht gibt.

Erhebliche Abweichungen vom typischen Bau finden wir in den **Speicheldrüsen der Insectivoren** [Kultschizky[5]), Loewenthal[6]), R. Krause[7]), Schaffer[8])]. Krause beschreibt in der Retrolingualis des Igels neben Schleimzellen granulahaltige Zellen serösen Charakters und Übergänge zwischen beiden Zellformen. In der Parotis derselben Tierart sind besondere centroacinäre Zellen vorhanden, in den Drüsentubuli der Submaxillaris neben centroacinären Zellen Tubuli serösen Charakters, deren Endstück mit mucinoiden Zellen ausgekleidet sind. In der Submaxillaris des Maulwurfs setzen sich die kurzen Schaltstücke nach Schaffer in verästelte breite Röhren fort, denen am Ende und auch seitlich breite Halbmonde aufsitzen, deren Zellen eine mit Muci-carmin stark färbbare Oberflächenzone zeigen (Abb. 146 u. 147). In der Submaxillaris der Wasserspitzmaus finden sich die gleichen Zellen.

Fragen wir, *auf welche serösen Komplexe wir uns die Bildung des Ptyalins lokalisiert denken müssen*, so haben schon Goldschmidt[9]) und Gottschalk[10]) gezeigt, daß dem Parotisspeichel des Pferdes das

[1]) Kolossow, A.: Zitiert auf S. 558.
[2]) Maximow, A.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 58, S. 1. 1901.
[3]) Heidenhain, M.: Anat. Anz. Bd. 52, S. 305. 1919/20.
[4]) Metzner, R.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 201, S. 60. 1923.
[5]) Kultschizky, N.: Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd. 41, S. 99. 1885.
[6]) Loewenthal, N.: Anat. Anz. Bd. 9, S. 223. 1894 und Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 71, S. 588. 1908.
[7]) Krause, R.: Zitiert auf S. 556.
[8]) Schaffer, J.: Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd. 89, S. 1. 1908.
[9]) Goldschmidt, E.: Zitiert auf. S. 560. [10]) Gottschalk, A.: Zitiert auf S. 560.

Ptyalin fehlt, während nach Ellenberger und Hofmeister[1]) dem gemischten Speichel des Tieres eine kräftige diastatische Wirkung zukommt. Scheunert und Trautmann[2]) fanden in gleicher Weise im Parotisspeichel des Pferdes und auch im Parotis- und Submaxillarisspeichel des Schafes keine Diastase. Nach Steinmetzer und Schwarz[3]) ist der gemischte Mundspeichel von Mensch und Schwein diastatisch wirksam, der von Pferd, Rind und Hund diastatisch unwirksam, weil hier das Proferment fehlt, indes die Aktivatoren vorhanden sind. Astaschewsky[4]) fand den Speichel von Ratte, Mensch, Kaninchen, Katze, Hund, Schaf und Ziege in abnehmender Reihe diastatisch wirksam. Wir sehen, daß hier sehr komplizierte Verhältnisse vorliegen, die uns eine histologische Lokalisation auf die einzelnen serösen Komplexe der Mundhöhlendrüsen vorerst nicht ermöglichen. Was speziell die Halbmonde betrifft, so brachte sie Laserstein[5]) mit der Produktion krystalloider Stoffe in Beziehung, während ihnen Krause[6]) die Bildung von Albuminaten zuschreibt. Daß diese Komplexe der Parotis nicht gleichwertig sind, hat Noll[7]) betont. Nach Pischinger[8]) sind die Acini und Halbmonde in der Sublingualis, Submaxillaris und Parotis des Menschen zwar gleichgebaut, ihr Sekret aber verschieden. Die Bildung des Enzyms wird in die Endstücke verlegt.

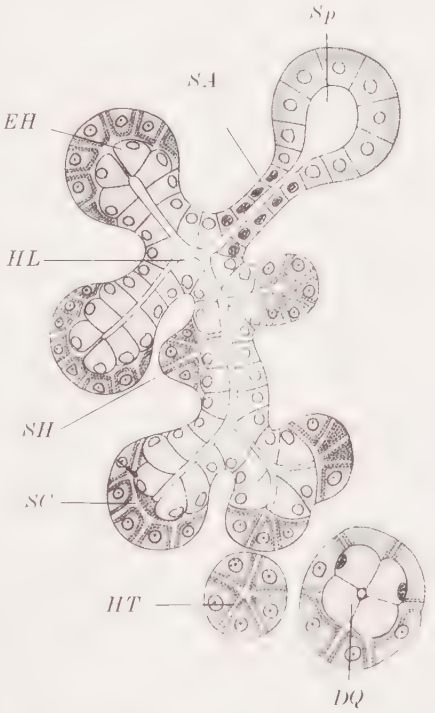


Abb. 147. Schema der Submaxillaris des Maulwurfs. *HL* Heller Zellschlauch längs; *DQ* Drüsenschlauch quer; *HT* Halbmond tangential; *SC* Sekretspalten; *Sp* Speichelrohr; *SA* Schaltstück. (Nach Schaffer: Zeitschrift für wissenschaftliche Zoologie 89.)

II. Histophysiologie der Mundhöhlendrüsen.

Im normalen Zyklus der Verdauung wechseln in den Mundhöhlendrüsen Zustände der Ruhe und der Tätigkeit miteinander ab.

In der Sekretionsruhe wird das Sekretmaterial im Rahmen des Baustoffwechsels aus dem metamikroskopischen Protoplasma der Zelle durch formaloptische Stadien hindurch gebildet und die Zelle damit aufgeladen. Bei der Sekretion wird das Sekretmaterial in der Zelle zur Löslichkeit vorbereitet oder bereits intracellulär gelöst; den ersteren Sekretionsmodus beobachten wir im allgemeinen bei den serösen Zellen, den letzteren bei den Schleimzellen.

[1]) Ellenberger, W. u. W. Hofmeister: Zitiert auf S. 560.
[2]) Scheunert, A. u. A. Trautmann: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 192, S. 1, 33, 70. 1921.
[3]) Steinmetzer, K. u. C. Schwarz: Fermentforschung Bd. 7, H. 4, S. 229. 1924.
[4]) Astaschewsky: Zentralbl. f. d. med. Wiss. Bd. 15. 1877.
[5]) Laserstein, S.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 55, S. 417. 1894.
[6]) Krause, R.: Zitiert auf S. 562.
[7]) Noll, A.: Zitiert auf S. 556.
[8]) Pischinger, A.: Zeitschr. f. mikroskop.-anat. Forschung Bd. 1, S. 437. 1924.

Wir finden die Spanne der Reifung der Präprodukte bis zum fertigen Sekret in den Schleimzellen beschränkt, während sie in den serösen Zellen mehrere histophysiologisch charakterisierbare Phasen durchläuft.

An das Stadium der Sekretbereitung schließt sich das der Ausstoßung und Beförderung durch die Abführwege.

In manchen serösen Komplexen bilden sich hierbei zum Lumen gerichtete, wandlose intracelluläre Sekretkanäle, welche den histophysiologischen Ausdruck einer Trennung fertigen Sekretes von seinen Vorstufen bereits in der Zelle darstellen. In den Schleimzellen sehen wir solche Gebilde nicht, weil hier ein direkter intracellulärer Übergang der Präprodukte in das fertige Sekret besteht.

Die Stoffe, welche die Speicheldrüsen zum Aufbau des Sekretmaterials benötigen, werden durch das Blut bzw. die Lymphe zugeführt.

Die tätige Drüse ist stärker durchblutet, wir sehen dies schon an der rötlichen Farbe des Organs, sie verbraucht 3—4 mal mehr O_2 als im Ruhezustand, ihre CO_2- und Lymphproduktion ist gesteigert.

Kowalewsky[1]) hat gezeigt, daß wir in den Speicheldrüsen zwei miteinander verbundene Capillarnetze unterscheiden können.

Das eine versorgt die Speichelgänge, das andere die Alveolen.

Indem bei der Sekretion die Speichelgänge sich füllen und das sie versorgende Capillarnetz komprimieren, fließt mehr Blut durch das Gefäßnetz der Alveolen und schafft damit Bedingungen eines besseren Ersatzes für die bei der Sekretion abgegebenen Stoffe.

Daß dieser Ersatz bereits während der Sekretion stattfindet, hat schon R. Heidenhain betont. Der Ersatz geht von der Zellbasis aus und läßt sich auch histophysiologisch verfolgen.

Chemisch finden wir entsprechend nach R. Heidenhain[2]), Pawlow[3]) und Henderson[4]), daß sich zwar der Eiweißgehalt der serösen Komplexe bei der Tätigkeit vermindert, aber nicht in dem Maße, als der Eiweißmenge des gebildeten Speichels entspricht.

Ellenberger und Scheunert fanden sogar in der Submaxillaris bei Nervenreizung die N-Menge größer als bei der ruhenden und nicht gereizten Drüse der anderen Seite.

R. Heidenhain[2]) stellte für die Submaxillaris des Hundes eine Zunahme des Wassergehaltes bei der Tätigkeit fest, die auch histophysiologisch in der Quellung und Löslichkeitsvorbereitung der Präprodukte zum Ausdruck kommt.

Er führte den Nachweis, daß wir für den Sekretionsprozeß der Speicheldrüsen zwei Arten von Nervenfasern zu unterscheiden haben, sekretorische, vorwiegend in den cerebralen Speicheldrüsennerven verteilte, und trophische, die vorwiegend im Sympathicus verlaufen. Die sekretorischen Fasern regulieren die Wasserabsonderung, die trophischen Fasern die chemische Umsetzung in den Zellen, die Bildung der festen Sekretionsprodukte.

Für die Speichelröhren hat Merkel[5]) die Ansicht vertreten, daß sie konzentrierte Speichelsalze, vor allem Kalk ausscheiden.

[1]) Kowalewsky, N.: Arch. f. Anat. (u. Physiol.) 1885, S. 385.

[2]) Heidenhain, R.: Med. Zentralbl. Bd. 9, S. 130. 1866; Studien a. d. Physiol. Inst. zu Breslau. Leipzig 1868; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 10, S. 557. 1875; Bd. 17, S. 1. 1878; Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 6. 1870; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol., Suppl.: Bd. 43. 1888.

[3]) Pawlow, J. P.: Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden 1898; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 16, S. 123. 1877/78.

[4]) Henderson: Americ. journ. of physiol. Bd. 3, S. 19. 1899.

[5]) Merkel, F.: Die Speichelröhren. Rektoratsprogramm. Leipzig 1883.

Werther[1]) hat auf chemischem Wege nachgewiesen, daß dies nicht richtig sein kann. Solger[2]) konstatierte in den Epithelien der Ausführungsgänge Pigmentschollen und mit Pigment beladene Vakuolen. Über die histophysiologische Deutung dieses Befundes können wir uns keine Vorstellung bilden.

1. Sekretbereitung.

a) Die Schleimzellen.

Wir beginnen mit der histophysiologischen Betrachtung der Schleimzellen, die in Gestalt der Becherzellen, gleichsam als einzellige Schleimdrüsen, auftreten und in vielzelligem Verband die mukösen Drüsen und Drüsenanteile des Mundraumes bilden.

An jeder Becherzelle beobachten wir eine basale homogene Protoplasmamasse, die sich gegen den granulären Inhalt abgrenzt und den Zellkern enthält. Mit ihr in Verbindung steht die protoplasmatische Umgrenzung der Zelle, die Theca, die lumenseits offen ist und das Stoma bildet. Der Raum zwischen basalem Protoplasma und Stoma ist von einer hellen Grundmasse erfüllt, welche, wie Fr. E. Schulze[3]) als erster an den Becherzellen des Mundrachenraumes einiger Reptilien und Amphibien und des Wirbeltierdarmes erkannte, rundliche Körner, die Schleimgranula, enthält.

Die Histophysiologie der Schleimzelle läßt sich auch am *lebenden und überlebenden Objekt* studieren.

Merk[4]) hat die Becherzellen von Forellenembryonen im Leben beobachtet. Die Becherzellen enthielten hier einen homogenen Inhalt, in dem hellere oder dunklere Flecke eine Körnelung andeuteten. Dieser Inhalt zeigte im Leben eine träge Bewegung, wobei die Flecken ihr Lichtbrechungsvermögen und ihre Form änderten.

Am Stoma war das Austreten des Zellinhalts manchmal in Gestalt größerer oder kleinerer Pfröpfe zu beobachten, deren Ablösung sich in den verschiedenen Stadien verfolgen ließ. In diesen Pfröpfen, auch wenn sie sich bereits abgelöst hatten, sah Merk Körnchen, die sich in lebhafter Bewegung befanden und schließlich dem Blick entschwanden, als seien sie geplatzt. Er betonte, daß bei den von ihm beobachteten Zellen der Sekretionsvorgang ohne die als eine Quellung deutbare Pfropfbildung am häufigsten war. Er glaubte deshalb, die Vorgänge, bei denen die Körnchen ohne Pfropfbildung direkt aus dem Zellinneren herausgeschleudert wurden, als den Ausdruck eines von der Basis nach dem Lumen gerichteten Flüssigkeitsstromes auffassen zu müssen. Die von Merk beobachteten Erscheinungen verliefen sehr rasch, der Kern zeigte dabei keine Veränderungen.

Biedermann[5]) hat an den Zungendrüsen des Frosches in vivo verschiedene histophysiologische Zustände beobachtet. Oft boten die Zellen einer Drüse verschiedene Funktionsstadien dar. An den frischen Zellen ließ sich zunächst eine dunkelkörnige Innenzone und eine ganz hyaline Basalzone unterscheiden. Auch in dieser Zone waren oft Körnchen vorhanden. Die Körnchen der Innenzone waren in manchen Zellen spärlicher, in anderen blasser, wie gequollen, vakuolenartig. Bei Einwirkung von destilliertem Wasser wurden alle Körnchen durch Quellung blasser, die Quellung der bereits gequollenen blasseren

[1]) Werther, M.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 38, S. 293. 1886.
[2]) Solger, B.: Zitiert auf S. 555.
[3]) Schulze, Fr. E.: Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd. 12, S. 218. 1863; Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 3, S. 191. 1867; Abh. d. Berlin. Akad. d. Wiss. 1888, S. 59 u. Biol. Zentralbl. Bd. 8, S. 580. 1888.
[4]) Merk, Fr.: Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss., Wien. Mathem.-naturw. Kl., Bd. 93, S. 3. 1886.
[5]) Biedermann, W.: Zitiert auf S. 559.

Körnchen war aber stärker. Bei Reizung des N. IX trat unter aktiver Hyperämie der Drüse fädiges Sekret aus. Die Veränderungen in den Zellen traten dabei sehr langsam auf. Die dunklen Körner waren nach 4—6 Stunden maximaler Reizung fast geschwunden, die Zelle zeigte ein homogenes protoplasmatisches Aussehen mit allen Übergängen aus dem sekreterfüllten in den sekretleeren Zustand. Der Schwund der Körnchen bei der einer maximalen Tätigkeit gleichkommenden Reizung erfolgte an der basalen Seite zuerst, indem gleichzeitig die basale hyaline Zone nach der Innenseite der Zelle sich ausbreitete. Die gereizten Drüsen waren verkleinert, geschrumpft, ihre Höhe unverändert, ihre Breite verringert, ihre Form gestreckt. Oft trat infolge Retention zähen Sekretes Cystenbildung auf. Ein Wiederersatz der Körnchen war 12 Stunden nach der Reizung noch nicht zu beobachten. Was den Kern betrifft, so fand ihn Biedermann in allen Funktionszuständen unverändert. Ein Zugrundegehen von Zellen bei der Sekretion wurde nie beobachtet.

Die überlebende Nickhautdrüse des Frosches zeigte nach Biedermann ähnliche Verhältnisse. Auch hier waren in einer Drüse verschiedene funktionelle Bilder gleichzeitig vorhanden. Neben protoplasmatisch homogenen Zellen traten solche auf, die eine von stark lichtbrechenden Körnchen erfüllte Innenzone zeigten. Diese Zone ragte oft in das Drüsenlumen hinein. Bei der Sekretbildung quollen die Körnchen der Innenzone zu blassen, vakuolenartigen Gebilden auf, diese flossen zusammen und entleerten sich dann in das Drüsenlumen. Zwischen den Vakuolen waren dann von der hyalinen Basalzone ausgehende gekörnte Netzstrukturen zu sehen. Bei Reizung mit Induktionsschlägen traten diese Vakuolenbilder zahlreich auf. Bei Injektion von Pilocarpin war die Vakuolenbildung so gesteigert, daß die Zellen ein schaumiges Aussehen gewannen, die Vakuolisierung war jetzt auch an den hellen protoplasmatischen Zellen zu beobachten. Dieselben Bilder ergaben frisch untersuchte Becherzellen der Zungenschleimhaut bei Pilocarpinvergiftung.

Von besonderer Bedeutung für die physikalisch-chemische Seite der Frage ist seine Feststellung, daß sich auch durch Applikation des Giftes auf das herausgeschnittene frische Objekt dieselben Veränderungen hervorrufen ließen. Eine aktive Bewegung der Zellen beim Sekretionsvorgang war nie zu beobachten.

Drasch[1]) hat dann die Untersuchungen Biedermanns an der Nickhautdrüse des Frosches auch auf das lebende Objekt ausgedehnt. Er beobachtete, wie schon Stricker und Spina, drei Stadien der Drüse, ein Ring-, Mittel- und Pfropfstadium. Ausnahmsweise konnten die Drüsen so ausgedehnt sein, daß sie das ausführende Lumen verstopften. Was die verschiedenen Stadien und ihre Ursache betrifft, so konnte er feststellen, daß sich das Drüsenlumen spontan abwechselnd vergrößerte oder verkleinerte. Die Ursache lag in einer Ab- und Zunahme des Drüsenumfangs und in einer selbständigen Volumänderung der Drüsenzelle. In den Ring- und Mittelstadien änderten die Zellen ihre Form mit und ohne Volumzunahme, die um sie gelegene contractile Membran folgte nur passiv. Bei Verkleinerung der Drüsen dagegen kontrahierte sich diese Membran aktiv in der Richtung von einem Drüsenpol zum anderen.

Drasch schloß aus der Tatsache, daß sich Zelle und Membran unabhängig voneinander verhielten, auf eine verschiedene Innervation. Er konnte dies auch experimentell beweisen. Reizte er den N. trigeminus, so trat nur eine Kontraktion der Membran auf, das Drüsenlumen schwand hier nur, wenn sich die Membran kontrahierte. Reizte er dagegen den N. sympathicus, so änderten die Zellen für sich ihr Volumen, sie wurden kleiner und nach Aufhören der Reizung

[1]) Drasch, O.: Zitiert auf S. 559.

wieder größer. Der Sympathicus ist hier also der Sekretionsnerv für die Zellen, der Trigeminus reguliert die Sekretion eines trennenden Stoffes, den die Membran liefert.

Wenden wir uns zu den in den Zellen formal-optisch gegebenen Funktionsstadien, so konnte Drasch keine charakteristischen Erscheinungen in Zelleib und Kern feststellen. An demselben Frosch wechselten fortwährend, rasch oder langsam, die Zelle ganz oder teilweise betreffend, Trübung und Aufhellung. Auf Druck mit einer Nadel trat im Epithel eine helle Stelle auf, der Kern wurde sichtbarer, nach etwa 24 Stunden war diese Aufhellung geschwunden. Schwache Essigsäure rief eine vorübergehende Trübung hervor. In fixen Mittelstadien war zu beobachten, wie Körnchen und stäbchenförmige Figuren ihre Gestalt änderten, schwanden und wieder auftraten. Nie nahmen die Körner einer gekörnten Zelle ab, wenn diese in ein homogenes Stadium überging. Selten war auch eine Abnahme der Körnchen von der Zellperipherie her zu sehen. Wohl aber entstanden und schwanden Vakuolen, denen Drasch aber keine Bedeutung für die Sekretion zuschrieb. Auf Druck mit einer stumpfen Nadel schrumpfte die Drüse zusammen, auf 10 proz. Kochsalzlösung trat sofort ein Ringstadium auf, die Sekretion sistierte, später war sie vermehrt. Pilocarpin rief ein Mittelstadium mit lebhafter Sekretion hervor, dabei traten im Zellinneren Vakuolen auf, der innere Zellrand gewann ein zerklüftetes Aussehen. Farbstoffe, auf die Drüse appliziert, färbten den Kern vorübergehend, indigschwefelsaures Natrium intravenös mit nachfolgender Pilocarpinisierung rief einen feinkörnigen Niederschlag von Farbstoff in den anfangs homogen gefärbten Kernen hervor, der Farbstoff trat später in den Zellleib über und schwand schließlich ganz. Methylenblau intravenös färbte zunächst die Drüse blaßblau. Nach Minuten traten, von der Zellperipherie ausgehend, über die ganze Zelle dunkelblaue Körnchen und Stäbchen auf, die aber nicht den Körnchen der gekörnten Zellen entsprachen. Nach 12 Stunden war alles verblaßt.

Die hier wiedergegebenen Befunde Draschs decken sich in vielen Punkten mit der Auffassung, die wir auf Grund physikalisch-chemischer Überlegungen von den vitalen Prozessen in der Drüsenzelle gewinnen müssen.

Garmus[1]), der die lebende Nickhautdrüse des Frosches mit basischen Farben (Methylenblau, Neutralrot, Toluidinblau) färbte, beobachtete, daß bei Pilocarpinisierung die Färbung rascher und intensiver auftrat und hier auch im Lumen der Drüse der Farbstoff erschien. Auf Atropinisierung war hingegen die Farbstoffaufnahme geringer und verlangsamt. Diejenigen Momente also, welche eine stärkere Aufnahme von Wasser und Salzen bedingten und die Permeabilität der Zellgrenzflächen erhöhten, führten auch zu einer stärkeren Farbstoffspeicherung.

Aus zahlreichen Untersuchungen geht hervor, daß wir in den Schleimzellen verschiedene Stadien der Granulareifung unterscheiden können, die durch die Bezeichnung erste Vorstufen, Mucigen- und Mucingranula nach der Richtung der Sekretbereitung hin charakterisiert sind. Wir ziehen hier zur Differenzierung der einzelnen paraplasmatischen Einschlüsse bestimmte *Färbungen* heran, deren Effekt sicherlich nicht von der jeweiligen chemischen Struktur der zu färbenden Inhalte abhängt, vielmehr auf den verschiedenen physikalisch-chemischen Eigenschaften der Einschlüsse, ihrer Masse, Dichte und Konzentration, beruht. Wir können in diesem Rahmen wertvolle Aufschlüsse über die jeweiligen Mengen und die vorhandenen Stadien der bei der Sekretbereitung beteiligten Elemente gewinnen, bei geeigneter Fixierung auch Aufschlüsse über ihre Lage. Es ist

[1]) Garmus, A.: Zeitschr. f. Biol. Bd. 58, S. 185. 1912.

aber nicht berechtigt, auf Grund solcher Färbungen weitergehende Schlußfolgerungen zu ziehen, z. B. aus bestimmten Färbeeffekten zu folgern, daß zwischen Schleimzellen und serösen Zellen funktionelle Übergänge bestehen. Solche vielfach beobachteten färberischen Übergänge zwischen beiden Zellarten beruhen nur auf einem physikalisch-chemisch gleichen oder ähnlichen Verhalten ihrer Inhalte, ohne damit eine chemische Gleichheit oder Differenz aufzudecken, was für eine biologische Charakterisierung notwendig wäre.

Es sei das färberische Verhalten der Schleimzellengranula, auf dem sich ein großer Teil unserer histophysiologischen Erkenntnis der Schleimzellen aufbaut, in einer Tabelle zusammengestellt.

Färberisches Verhalten der Schleimzellengranula.

Färbung	Erste Vorstufen	Mittlere Vorstufen (Mucigengranula oder Prämucingranula)	Reife Sekretprodukte (Mucingranula)
S-Fuchsin-Pikrinsäure nach Altmann . . .	fuchsinophil rot	graugelb	weißlich hell
Eisenhämatoxylin nach M. Heidenhain . .	schwarzblau	graublau	blaßgrau bis ganz blaß
Kochsalz-Osmiumsäure-Eisenalaun-Toluidinblau nach Metzner .	grünblau oder blaßgrün	opak blau	violettblau bis violett bzw. ganz blaß
Toluidinblau	grünblau	blau	metachromatisch rotviolett bis rot
Toluidinblau-Eosin . .	rot	blau	metachromatisch rotviolett bis rot
Mucicarmin			rot
Lichtgrün-Mucicarmin .	grün		rot
Methylgrün-S-Fuchsin-Orange nach Ehrlich-Biondi-M. Heidenhain-R. Krause	rot	rot	blaugrün
Modifizierte Mallory-Färbung nach M. Heidenhain . .			blau

Wenn wir von der frischen Schleimzelle zur *fixierten* überleiten, so tritt hier die schwere oder doch nur mangelhafte Konservierbarkeit der Schleimgranula besonders in Erscheinung.

Langley hat gezeigt, daß bei Einwirkung von Salzsäure, Essigsäure und Sublimat die Granula zunächst quellen und ihr Inhalt dann sekundär gefällt wird. Wässerige Osmiumsäurelösung, desgleichen Kochsalzlösungen verschiedener Konzentration und Alkalien wirken auf die Granula quellend und dann lösend. Während diese Reagenzien also die vitale Struktur der Granula zerstören, gibt es einige Fixierungsmethoden, die sie konservieren. Wir erreichen eine solche Konservierung mit Osmiumsäuredämpfen und vor allem mit den von Metzner und Schaffer angegebenen Methoden.

Durch Einwirkung unserer üblichen Fixierungsmittel auf diese sehr empfindlichen paraplasmatischen Zellinhalte bildet sich in den Zellen durch Umwandlung, Zusammenfließen und Fällung der Granula ein nicht vital präformiertes Netzwerk.

Merk[1]) erhielt solche Strukturen an den lebenden Becherzellen von Forellenembryonen bei Essigsäure und Chromsäure durch Umwandlung der Granula und fädige Fällung des Schleiminhalts. Biedermann[2]) beobachtete dasselbe an den Zungendrüsen des Frosches. Bei Alkoholfixierung und Färbung mit Carmin bildeten sich die Granula in eine helle ungefärbte Substanz um, die sich von dem intensiv gefärbten basalen Protoplasma abhob. In der gereizten Drüse, die frisch keine Körner mehr zeigte, trat dann ein fein granuliertes färbbares Protoplasma auf, der Kern war nach der Fixierung länglich oval und mehr nach vorn gerückt. Da Biedermann solche nach Form, Größe und Lage unterscheidbare Kernveränderungen nur nach der Fixierung erhielt, so glaubte er mit Recht an einen Fixierungseffekt. Die Bilder, wie sie am frischen toten unfixierten bzw. gefärbten Objekt zum Ausdruck kommen, stimmen in der ganzen Wirbeltierreihe im wesentlichen überein.

Reichel[3]) beobachtete an den Lippendrüsen der Schlangen zwei Zellformen, eine Ruheform, die durch hohe helle Zellen charakterisiert war, und eine Tätigkeitsform, die die Zellen niedrig und dunkelgekörnt erscheinen ließ. Nach Pilocarpinisierung überwogen an den Lippendrüsen der Kreuzotter die letzteren Funktionsstadien, an der Sublingualis post. und ant. waren in gleicher Weise fast nur dunkelkörnige niedrige Zellen vorhanden, die Zellgrenzen jetzt unscharf, der Kern vergrößert, runder, nach der Mitte gerückt.

An den Zungendrüsen der Eidechse, Blindschleiche und des Scheltopusiks, die bereits Übergänge zur Drüsenbildung zeigen, sah v. Seiller[4]) Becherzellen, welche in einer homogenen Zwischensubstanz frisch und nach Fixierung mit Pikrinsäure scharf konturierte Körnchen enthielten. Aus diesen jüngsten Entwicklungsstadien gingen Zellen mit Körnchen und Fäden hervor. Bei fortgeschrittener Sekretion war der Zellinhalt homogen, nach Fixierung netzig.

Bei einer Eidechse, die im Winterschlaf getötet wurde, waren keine Becherzellen vorhanden, hingegen hohe schmale Zylinderzellen mit von der Basis abgerücktem Kern, die nicht selten in ihrem inneren Abschnitt noch die Becherform erkennen ließen. Nach Pilocarpininjektion gewannen die Zellen ein protoplasmatisches Aussehen.

Die *Schleimspeicheldrüsen der Vögel* sind von Mathilde Antony[5]) eingehend studiert worden.

Bei den körnerfressenden Finken sind zwei Arten Schleimzellen vorhanden, gewöhnliche und abweichende Formen. Die gewöhnlichen Formen zeigen im Ruhestadium eine Vorwölbung am Lumen und eine Ausbuchtung an den Seiten, der abgeplattete Kern liegt dicht an der Basis und hat in frischen Zellen eine mehr runde Form. Bei Eisenhämatoxylinfärbung sieht man ein Netzwerk aus Fäden, die aus kleinen Protoplasmaklümpchen bestehen und schwarze kleine Granula enthalten. In den Maschen des Netzes liegt das fertige Sekret, das bei Mucicarminfärbung aus größeren und kleineren roten Kugeln besteht und sich von der nach der Lumenseite konvex gebuchteten basalen Protoplasmazone abhebt. In vollständig leeren Zellen umschließt der Protoplasmamantel die Drüse bis zum Lumen und schickt zarte Protoplasmafäden nach dem Zellinneren. Der Kern erscheint in diesen Funktionszuständen abgerundet und etwas von der Peripherie abgerückt. Die Schleimgranula treten zunächst über dem Kern auf, ihr Verbrauch schreitet von der Basis nach dem Lumen vor, ihre Verflüssigung vom Lumenrand nach der Basis. Vorstufen sind im allgemeinen nicht vorhanden. Schon die allerkleinsten Schleimgranula geben die Mucinreaktion. Die abweichenden Formen, welche spärlich vorhanden sind und nie am Übergang von serösen zu Schleimzellenkomplexen angetroffen werden, zeichnen sich durch abnorm große Schleimgranula aus. Bei Thioninfärbung

[1]) Merk, Fr.: Zitiert auf S. 567. [2]) Biedermann, W.: Zitiert auf S. 559.
[3]) Reichel, E.: Morphol. Jahrb. Bd. 8, S. 1. 1882.
[4]) v. Seiller, R.: Zitiert auf S. 563. [5]) Antony, Mathilde: Zitiert auf S. 562.

erscheinen in solchen Zellen kleinste blaugrüne Granula neben größeren roten, die zwischen Dunkel- und Hellrot alle Farbtönungen zeigen. Diese großen Granula scheinen durch Zusammenfließen aus kleineren entstanden zu sein und üben auf den Zellrand einen Druck aus, der ihn lumenwärts über den Rand der Nachbarzellen vorwölbt. Die Form und Lage des Kernes ist in dieser Zellart für ihre Funktionsstadien nicht charakteristisch.

Auch in den Speicheldrüsen der Hausschwalbe sind diese beiden Zellarten vorhanden und zunächst färberisch zu unterscheiden. Die gewöhnlichen Schleimzellen nehmen hier auf Thionin einen blauvioletten Farbenton an, auf Carmin-Toluidin erscheint ihr Netzwerk blau, bei Thionin-Eosin erscheinen sie blauviolett, ihr Kern ist bei Altmannscher Färbung braun. Die abweichenden Schleimzellen zeigen auf Thionin insgesamt und in ihren Granulis einen mehr rötlichen Farbenton, bei Carmin-Toluidin ist ihr Netzwerk rotblau, bei Thionin-Eosin sind sie oxyphil rötlich gefärbt, bei Altmannscher Färbung bleibt ihr Kern ungefärbt.

Die Untersuchung von Speicheldrüsen ausgehungerter und nicht ausgehungerter Hausschwalben ergab, daß beim Hungern die Schleimzellen mit herabgesetzter Sekretionstätigkeit überwiegen und die Schleimgranula abnehmen.

Bei einer pilocarpinisierten Hausschwalbe zeigten die frischen Zellen der Gl. mandibularis externa stark lichtbrechende Granula und ein dunkles, zum Teil knotig verdicktes Netzwerk. Einige Zellen besaßen eine deutliche granulahaltige Randzone. An der fixierten Gl. mandibularis medialis fehlten mit Granulis vollgepfropfte Zellen ganz, es überwogen, wie dies schon Greschik[1]) für den Wendehals gezeigt hat, die granulaarmen oder ganz granulafreien protoplasmatischen Formen. Bei Thionin-Eosinfärbung wiesen darum die Zellen eine mehr rote Tönung auf. In der Nähe des Lumens zeigten die Zellen eine zum Teil zerrissene Struktur und enthielten weder Schleim noch Granula. Die Größe der Zellen hatte abgenommen, ihre Kerne waren breiter, kugelig, teilweise bis zur halben Zellhöhe hinaufgerückt, Kernmembran und Chromatingerüst traten deutlicher hervor. In der fixierten Gl. angularis oris desselben Tieres war der Einfluß der durch Pilocarpin gesteigerten Sekretionstätigkeit nicht so deutlich. Zerrissene Zellen fehlten, die Granula waren nicht deformiert, die Zellkerne lagen sowohl an der Basis wie am Lumen. Entsprechend des Befundes, daß hier auch bei gesteigerter Tätigkeit die Bildung der Schleimgranula nicht stockte und die Verflüssigung langsamer vor sich ging, war eine Abnahme der Zellgröße nicht festzustellen.

Besondere Verhältnisse finden wir in den Schleimzellen der Spechtdrüse. Die Gl. picorum besteht aus einem vorderen Abschnitt von roter und einem hinteren von weißer Farbe. In den zusammengesetzt tubulösen Drüsen dieser Abschnitte finden sich zwei Zellarten, die sich auf Thionin-Eosin blau bzw. rot färben. Im vorderen Abschnitt überwiegen die roten, im hinteren die blauen Zellen. Bei Färbung mit Mucicarmin erscheint der vordere Abschnitt heller, seine Zellen zeigen Vakuolen, Granula treten hier zurück. Bei Eisenhämatoxylinfärbung treten die Granula des vorderen Abschnittes mehr grau und weniger deutlich hervor, im hinteren Abschnitt sind sie mehr schwarz und scharf begrenzt. Färbt man den hinteren Abschnitt mit Lichtgrün-Mucicarmin, so treten im Netzwerk kleine grüne, d. h. oxyphile Granula in Erscheinung, nach einem gewissen Wachstum erhalten diese Primärgranula eine rotgefärbte Schleimkappe, ein Halbmondkörperchen, das die grün gefärbte Trägersubstanz umwächst, doch nie so vollständig, daß der Träger ins Innere rückt. Indem die Trägersubstanz zugrunde geht — man sieht dies am Verlust ihrer Färbbarkeit —, bleiben die roten Halbmondkörperchen übrig, die nun als Sekundärgranula die Maschen des Zellnetzes erfüllen. M. Antony machte bei diesen Strukturen auf ihre Ähnlichkeit mit den Nucleolenkörperchen aufmerksam, die Maximow[2]) für die Retrolingualis des Hundes beschrieb, betonte aber, daß in der Spechtdrüse ein genetischer Zusammenhang der Gebilde mit den Kernstrukturen nicht besteht.

[1]) Greschik, E.: Aquila Bd. 20, S. 331. 1913.
[2]) Maximow, A.: Zitiert auf S. 564.

Aus den zahlreichen in der Literatur niedergelegten Beobachtungen über die Histophysiologie der *Schleimspeicheldrüsen der Säugetiere* sei hier nur das Wesentliche angeführt.

Chievitz[1]) untersuchte die Gl. alveolingualis eines 16 Wochen alten menschlichen Embryos und fand die Schleimzellen zumeist da, wo die Alveolen schon Hohlräume zeigten, ausgebildet. Bei einem Embryo von 22 Wochen enthielt der innere Teil der Zellen Granula, die dunklen Halbmondzellen waren bereits angedeutet. In der Gl. sublingualis eines Mäuseembryos traten die Schleimgranula ebenso zunächst am inneren Zellrand auf.

Noll[2]), der die *Submaxillaris* neugeborener Hunde untersuchte, fand 5 Stunden nach der Geburt der Tiere im frischen Präparat nur Schleimzellen mit wenigen kleinen Granulis am inneren Zellrand. Bei einem 12 Tage alten Hunde waren die Granula größer, die Halbmonde bereits angedeutet; bei einem 5 Wochen alten Hunde hatte die Differenzierung der beiden Zellarten weitere Fortschritte gemacht.

Die Beschreibung der Schleimspeicheldrüsen beim ausgewachsenen Säuger geht am besten vom *Ruhebild* aus.

Nach Langley[3]) zeigt die sekreterfüllte ruhende muköse Zelle ein Netzwerk, in dessen Zwischenräumen eine homogene hyaline Substanz liegt, die Granula von geringem Brechungsvermögen enthält. Ob das Netzwerk eine konstante Bildung darstellt, läßt er offen.

In den ruhenden Zellen der Sublingualis entsteht nach Kolossow[4]) durch Auflockerung der Protoplasmamasse ein feines Schaumgerüst, das peripher in eine dünne ektoplasmatische Schicht übergeht, die sich unmittelbar in Zellbrücken fortsetzt. Am inneren Zellrand ist diese Struktur nicht vorhanden.

In den Zellen der Submaxillaris ist das Gerüst hingegen um den Kern zu einer homogenen Masse verschmolzen und von dort aus in Gestalt eines gröberen Lamellenfachwerks in den Zelleib zu verfolgen. Auch Maximow[5]) sieht in den Zellen der Hundesubmaxillaris ein Netzwerk, das an der Zellbasis in eine strukturlose Protoplasmaschicht übergeht und eine hyaline Zwischensubstanz enthält. In der Zwischensubstanz liegen Körner, die im Altmann-Präparat matt graugelb erscheinen. In den Schleimzellen der Retrolingualis des Hundes ist im Altmann-Präparat ein Gerüstwerk mit Granulis in den Knotenpunkten vorhanden, das an der Peripherie in eine sich rot färbende Protoplasmaschicht übergeht und in seinen Maschen graugelbe Sekretkörner enthält. Bei Sublimatfixierung und Toluidinblau färbt sich das Gerüst mit den Körnchen in den Knotenpunkten rein blau, der Inhalt der Maschen metachromatisch rotviolett.

Noll[6]) betrachtet das Netzwerk in den Schleimzellen der Hundesubmaxillaris als ein aus Granulis hervorgegangenes Fixierungsprodukt. Im Altmann-Präparat liegen in den Netzmaschen graugelbe, im Netzwerk selber rote Körner, welch letztere nicht alle präformiert sind. Die Retrolingualis des Hundes zeigt in ihren Zellen bei Altmannfärbung kleinere Granula und Fädchen und eine stark rotgefärbte homogene Mittelzone.

Mit verbesserten Methoden hat Metzner die Schleimspeicheldrüsen untersucht. An der Gl. retrolingualis junger Katzen sind viele Zellen im Ruhestadium ganz oder fast ganz mit Granulis angefüllt, andere enthalten diese Granula nur am oberen Ende. In dem homogenen Protoplasma, das je nach der Granulamenge mehr oder weniger hervortritt, sind kleinste protoplasmatische Körnchen und stark lichtbrechende Fetttröpfchen sichtbar. Die Zellen sind entsprechend dem Alter der Tiere von geringer Größe, die Kerne und Kernkörperchen auffallend groß. Bei Fixierung mit der Kochsalz-Osmiummethode und Färbung mit Eisenalaun-Toluidinblau enthalten die Zellen eine basale protoplasmatische Zone, von der zarte intergranuläre Protoplasmafäden ausgehen. Im Protoplasma können blaßgrüne oder grünblaue Granula liegen, zwischen diesen Fetttröpfchen. Die Schleimgranula treten in opakblauer Farbe stark hervor. In den Submaxillariszellen vom neugeborenen Kätzchen sieht man bei derselben Färbung opakblaue kleine Granula neben grünlicher Intergranulärsubstanz und homogenem grünem basalem Protoplasma. Neben diesen Zellen treten solche

[1]) Chievitz, J. H.: Arch. f. Anat. (u. Physiol.) 1885, S. 401.
[2]) Noll, A.: Zitiert auf S. 556.
[3]) Langley, J. N.: Zitiert auf S. 553.
[4]) Kolossow, A.: Zitiert auf S. 558.
[5]) Maximow, A.: Zitiert auf S. 564.
[6]) Noll, A.: Zitiert auf S. 556.

auf, welche neben den blauen Granulis reifere größere von violetter Farbe enthalten, die in noch größere von ganz blasser Farbe und schlechter Konservierbarkeit übergehen. Solche Zellen liegen gegen das Lumen zu, ihre Kerne sind, vielleicht durch eine Deformierung infolge der pralleren Zellfüllung, länglich, nicht mehr ovoid oder kugelig.

Im *Hungerzustand* findet Noll[1]) die Schleimgranula in den mukösen Zellen der Submaxillaris des Hundes größer als im Ruhestadium.

Nach Mislawsky und Smirnow[2]) sind nach 24 Stunden Hunger in der Submaxillaris des Hundes mit der Altmannschen Methode Schleimgranula darzustellen.

Metzner findet bei seiner Methode die mukösen Zellen der Submaxillaris des hungernden Kätzchens mit mattblauen Granulis erfüllt.

Im *physiologischen Tätigkeitszustand*, wie er durch die Nahrungsaufnahme hervorgerufen wird, treten in den Schleimzellen bestimmte Veränderungen auf.

Schon R. Heidenhain[3]) beobachtete, daß hierbei die Zelle sich verkleinert, der Kern sich abrundet und mehr nach der Zellmitte rückt, die Mucigenvorstufe in Mucin übergeht, das als fädiges Sekret austritt.

Nach Langley[4]) schwinden bei der Sekretion die Körnchen zuerst peripher, die hyaline Substanz wächst, das Netzwerk nimmt zu, die basale homogene Zellzone verbreitert sich auf Kosten der inneren gekörnten.

Nach Kolossow[5]) findet in den mukösen Zellen der Sublingualis bei der Sekretion ein passives Vorrücken der Granula in der Lymphe der Netzmaschen nach dem Lumen zu statt, das schaumige Aussehen der Zelle wird von der Zellbasis her undeutlicher und bleibt nach Entleerung des Sekretes nur am Lumenende erhalten. In den mukösen Zellen der Submaxillaris fließen bei der Sekretion und der dabei erfolgenden aktiven Sekretion des Netzwerks, infolge der besonderen Anordnung des letzteren, die Granula nicht nur lumenseits, sondern in der ganzen Zelle zusammen. Sie verharren im Inneren der Zelle, weil sie nicht nach dem Lumen gelangen können. Bei der Sekretausstoßung zeigt der Kern infolge mechanischer Verhältnisse im Zelleib eine Vergrößerung. Kerngerüst und Kernkörperchen treten deutlicher hervor.

Mit dieser Auffassung stimmt die Beobachtung Maximows[6]) überein, daß in der tätigen Submaxillaris des Hundes Unterschiede gegenüber dem Ruhestadium nicht so ausgesprochen sind und die Zellen bei der Tätigkeit nie ganz schleimfrei werden.

Im Gegensatz hierzu zeigen die mukösen Zellen der Retrolingualis des Hundes bei der Tätigkeit typische Veränderungen. Es bilden sich bei Entleerung des Sekretes zwei Zonen, durch eine bogenförmige Linie abgegrenzt, das contractile Protoplasmagerüst zieht sich zusammen, die Zelle wird kleiner, das sekretfertige Material, das im Altmann-Präparat graugelb erscheint, fließt am Innenrand der Zelle zu einem nahezu homogenen Schleimpfropf zusammen, der aus dem Lumen vorragt. Schon während der Entleerung des alten Sekretes bildet die Zelle neue Granula, die nach innen rücken und sich zwischen das alte Sekretmaterial mischen können. Diese ersten Vorstufen erscheinen im Altmann-Präparat als kugelige oder längliche rote Granula, bei Safranin-Lichtgrün sind sie oxyphilgrün, bei Toluidinblau nicht metachromatisch blau gefärbt. Mit Zunahme der Entleerung erfüllen sie schließlich den protoplasmatischen Zellinhalt der erschöpften Zelle.

Maximow beobachtet am Kern bei der Sekretion Veränderungen, die den von Kolossow beschriebenen entsprechen.

[1]) Noll, A.: Zitiert auf S. 556.
[2]) Mislawsky, N. A. u. A. E. Smirnow: Arch. f. (Anat. u.) Physiol., Suppl. 1893, S. 29.
[3]) Heidenhain, R.: Zitiert auf S. 566.
[4]) Langley, J. N.: Zitiert auf S. 553.
[5]) Kolossow, A.: Zitiert auf S. 558.
[6]) Maximow, A.: Zitiert auf S. 564.

Metzner untersuchte die frische Submaxillaris von Kätzchen, die kurz zuvor gefüttert waren. Die Lumina der Alveolen waren erweitert, die Zellen enthielten in wechselnder Menge und Anordnung kleinere und größere matte und kleine dunkle Körner. Bei Anwendung seiner Fixierungs- und Färbungsmethode erschien der größte Teil der Zelle homogen grünblau mit schwach grünblau gefärbten Granulis im protoplasmatischen Inhalt. Die blauen Schleimgranula waren nur mehr als eine lumenseits gelegene Randzone vorhanden, das fertige Sekret also zum größten Teil verbraucht. Im Altmann-Präparat erschienen die blauen Granula weißlich, darunter lagen zahlreiche grau gefärbte, zwischen diesen allerfeinste fuchsinophile Körnchen und ziemlich zahlreiche Fettkörnchen. Auch Vakuolen waren im frischen und fixierten Präparat vorhanden. Im fixierten Präparat der Retrolingualis eines neugeborenen Kätzchens, das vor der Tötung Nahrung aufgenommen hatte, waren die Bilder ähnlich. In der Retrolingualis eines 3 Monate alten Hundes, der vorher stark gespeichelt hatte, waren grünblaue, hellblaue, blaue und violettblaue Granula in verschiedener Menge und Anordnung vorhanden. Einige Zellen, die mit ihrem Innenteil in das Lumen vorragten, zeigten in diesem Teile blaue Schleimgranula, oft aber auch grünblaue Körner, der übrige Zellinhalt erschien homogen, mit Einstreuung spärlicher blaugrauer Körner. In Altmann-Präparaten waren in solchen Zellen die reifen hellen Schleimgranula und die graurötlichen Übergangsstadien gegen das Lumen zu spärlich, die aus fuchsinophilen Körnchen aufgebaute protoplasmatische Substanz überwog und erfüllte die Zellen zum Teil fast ganz.

Der Versuch, die hier beschriebenen Tätigkeitsbilder durch *Nervenreizung und Pilocarpinisierung* zu erzielen, ist vielfach gemacht worden.

Ranvier[1]) beobachtete in den Schleim- und Becherzellen nach längerer Nervenreizung Vakuolen. Schiefferdecker[2]) in der Submaxillaris und Retrolingualis des Hundes ein stärkeres Hervortreten des Netzwerks, Mislawsky und Smirnow[3]) ein Schwinden der Schleimgranula.

Nach Noll[4]), der die Zweiphasentheorie vertritt, nehmen in der Hundesubmaxillaris nach Nervenreizung die Schleimzellen ab. Neben Zellen, die im Altmann-Präparat ganz mit roten Granulis erfüllt sind, treten andere auf, die ein dichteres Netzgerüst, verdichtetes Basalprotoplasma und spärliche rote Granula zeigen. In der Retrolingualis des Hundes sind nach Reizung nur noch Spuren von Schleimzellen vorhanden.

Schon Seidenmann[5]) hatte beobachtet, daß nach Pilocarpin die Schleimspeichelzellen kleiner werden und ihr Inhalt ein protoplasmatisches feinkörniges Aussehen gewinnt.

E. Müller[6]) fand in der Zungenschleimdrüse der pilocarpinisierten Katze 2 Stunden nach der Injektion das Drüsenlumen erweitert und mit Sekret erfüllt, die Zellen zeigten ein homogen protoplasmatisches Aussehen und feine Fäden, die parallel der Zellängsachse verliefen, die Granula waren geschwunden, der Zellkern rund, mehr nach der Mitte gerückt. Bei maximaler Reizung traten Vakuolen auf.

Ähnlich beobachtete Maximow[7]) an der Submaxillaris des Hundes nach Pilocarpin eine Verkleinerung der mukösen Zelle und ihrer Netzmaschen, eine Verdickung der protoplasmatischen Netzbalken bei gleichzeitiger Abnahme der Größe und Zahl der Schleimgranula und Vergrößerung und Abrundung des

[1]) Ranvier, L.: Zitiert auf S. 553.
[2]) Schiefferdecker, P.: Zitiert auf S. 558.
[3]) Mislawsky, N. A. u. A. E. Smirnow: Zitiert auf S. 574.
[4]) Noll, A.: Zitiert auf S. 556.
[5]) Seidenmann, M.: Zitiert auf S. 563.
[6]) Müller, E.: Zitiert auf S. 563.
[7]) Maximow, A.: Zitiert auf S. 564.

Kernes. In der Retrolingualis des Hundes waren die Zellen teils sekretleer, die fuchsinophilen Granula des Altmann-Präparates reduziert.

In der Submaxillaris eines Kätzchens, das 24 Stunden vorher Pilocarpin bekommen hatte, dessen Drüse sich also in Erholung von gesteigerter Tätigkeit befand, sah Metzner im Toluidinblaupräparat neben grünblauen Granulis bereits wieder opakblaue, die die Zellen zur Hälfte oder mehr erfüllten. Am Altmann-Präparat waren im Protoplasma kleine fuchsinophile Granula vorhanden.

Takagi[1]), der in jüngster Zeit den Einfluß verschiedener physiologischer Momente auf das Bild der mit Mucicarmin oder nach Heidenhain gefärbten Unterkieferdrüse der Katze eingehend studierte, fand die Zellen der schleimsezernierenden Abschnitte der Endstücke in der Ruhe am größten und mit Mucinkörnern erfüllt. Sie enthielten keine Vakuolen und in den Wabenwänden nur wenig Chondriokonten, die sich zu Mitochondrien und Granula umbilden. In der Atropin- und Hungerdrüse waren die Chondriokonten am spärlichsten. Die Schleimzellen der Fütterungsdrüse glichen im wesentlichen denen der Hungerdrüse. Wurde die Drüse faradisch gereizt, so verkleinerten sich die Zellen mit der Stärke des Reizes mehr und mehr, das Lumen der Alveolen wurde entsprechend weiter. Die Schleimkörner flossen zu größeren Tropfen zusammen. Bei stärkerer Reizung traten Vakuolen auf, die ebenso wie das weite Alveolarlumen basophilen Schleim enthielten und durch Zusammenfließen die Zelle in einen einzigen mit Schleim erfüllten Hohlraum umgestalten konnten. Die Zellen der stark gereizten Drüse enthielten keine basophile Substanz mehr, hingegen in ihrem Protoplasma zahlreiche dicke und stark färbbare Chondriokonten. Bei starken Pilocarpingaben waren die Bilder ähnlich, nach 24 Stunden Erholung waren die Zellen wieder größer und enthielten Schleimkörner und zahlreiche Chondriokonten. Nach Takagi sollen in der Erholungsdrüse aus den bei Reizung zunehmenden Chondriokonten Granula entstehen, sich in Ringgranula umwandeln und dann in Schleimkörner übergehen. (Abb. 148 u. 149.)

Bei den *Insectivoren* begegnen wir besonderen Verhältnissen.

R. Krause[2]), der die Speicheldrüsen des Igels untersuchte, fand in der Retrolingualis des Tieres, einer reinen Schleimdrüse, Schleimzellen, die auch im frischen Zustand und sekretleeren Stadium ein Netzwerk enthielten. Daneben waren Zellen besonderen Charakters mit deutlichem Netzwerk und intensiv färbbaren protoplasmatischen Granulis vorhanden. Manche Zellen enthielten diese Granula nicht.

Die Granula sind die ältesten Vorstufen des Sekretes und bilden sich aus eiweißhaltigem Material, das bei der Entleerung der Zelle an der Basis eintritt und bei Fixierung in Gestalt von Körnern niedergeschlagen wird, die in der frischen Zelle nicht vorhanden sind. Sehr häufig sind diese granulären Fällungsbilder auch in den Lymphdrüsen.

Ein Igel, bei dem durch 14—21 Tage langen Aufenthalt im Eisschrank ein künstlicher Winterschlaf erzeugt wurde, zeigte fast ausschließlich schleimerfüllte Zellen, während hingegen bei Fleischfütterung, d. h. bei Sekretabgabe die Zellen besonderen Charakters in allen Übergängen vorhanden waren. Den funktionellen Übergang beider Zellarten ineinander zeigt Krause an Hand der Färbung nach Biondi.

Die Zellen besonderen Charakters stellen sekretleere eiweißhaltige Zellen mit rot gefärbtem Netz und roten Granulis dar. Aus ihnen gehen die mucigenhaltigen Zellen hervor, welche gleiche Färbungsverhältnisse, aber größere Gra-

[1]) Takagi, K.: Zeitschr. f. mikrosk-anat. Forschung. Abt. 2, Bd. 2, S. 254. 1925.
[2]) Krause, R.: Zitiert auf S. 556.

nula zeigen. Die mucinbildenden Zellen als weiteres Funktionsstadium enthalten keine Granula, ihr Protoplasma färbt sich zum Teil blau. Die mucinhaltigen Zellen, welche bei ihrer Entleerung wieder zu den ersten Bildern überleiten, haben ein blau gefärbtes Protoplasmanetz und nur basal um den Kern eine rot gefärbte Protoplasmazone.

Die Submaxillaris des Igels bildet Drüsentubuli, deren Zellen sich nach Biondi rot, mit Thionin schwach blau färben. Die Endstücke dieser sich mehrfach verzweigenden Tubuli sind mit besonderen mucinoiden Zellen ausgekleidet, die sich nach Biondi blau, mit Thionin metachromatisch rot färben. Zwischen beiden Zellarten bestehen wahrscheinlich funktionelle Übergänge, nach Pilocarpin ist der Unterschied zwischen beiden Zellarten nicht mehr deutlich erkennbar.

Sehr eigenartige Verhältnisse fand Schaffer[1]) in der Submaxillaris des Maulwurfs (Abb. 147). Hier schließen sich an die Schaltstücke breite verästelte Röhren, deren Zellen keinen typischen Schleimzellencharakter besitzen. Den Röhren

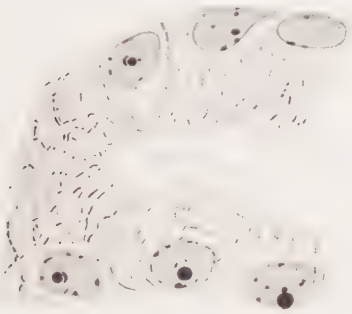


Abb. 148. Alveole aus der Unterkieferdrüse einer erwachsenen Katze, deren Chorda $^1/_2$ Stunde lang gereizt war. Rollenabstand bis 100 mm. Fixation nach Kolster. Eisenhämatoxylin. Zeiß Apochr. 2 mm, Komp. 12. (Nach Takagi: Zeitschr. f. mikroskopisch-anatomische Forschung II.)

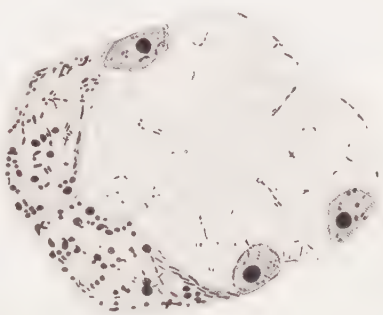


Abb. 149. Alveole aus der Unterkieferdrüse einer 6 Monate alten Katze, die 2 Tage gehungert hatte. Fixation nach Kolster. Eisenhämatoxylin. Zeiß Apochr. 2 mm, Komp. 12. (Nach Takagi: Zeitschr. f. mikroskopisch-anatomische Forschung II.)

sitzen am Ende und auch seitlich Halbmonde auf, deren Zellen aus einer basalen protoplasmatischen und einer mit Mucicarmin stark färbbaren oberflächlichen Mantelzone bestehen. An der Drüse eines im Frühjahr gefangenen trächtigen Weibchens waren weder die hellen Drüsenschläuche noch die Halbmonde zu sehen. An ihrer Stelle fanden sich verästelte Schläuche, aus Zellen bestehend, die eine muköse Innenzone und eine oxyphile protoplasmatische Außenzone zeigten. Der Inhalt dieser eigentümlichen, von becherzellenartigen Zellen umkleideten Schläuche enthielt reichlich Kalk (Pyrrogallolreaktion). In der Submaxillaris der Spitzmaus waren schlauchförmige Gangabschnitte vorhanden, die sich aus oxyphil gekörnten Zellen zusammensetzten. An die Schläuche schlossen sich Alveolen, deren Zellen eine mit Mucicarmin rot färbbare Mantelzone zeigten.

b) Die serösen Zellen.

An den serösen Zungendrüsen, der Parotis, der rein serösen Submaxillaris des Kaninchens, den serösen Halbmonden der gemischten Speicheldrüsen beobachten wir im Prinzip dieselben histologischen Bilder der Sekretbereitung wie

[1]) Schaffer, J.: Zitiert auf S. 564.

in den Schleimzellen. Wir sehen auch hier verschiedene Stadien der Granula, die sich bei bestimmter Fixierung und Färbung unterscheiden lassen. Diese Unterscheidung beruht auf physikalisch-chemischen Eigenschaften, gegeben durch verschiedene Maße, Dichte und Konzentration formal-optischer Gebilde, aus deren Einordnung in den Vorgang einer Reifung im Sinne jüngerer und älterer Stadien wir das histophysiologische Bild der Sekretbereitung gewinnen. Auch hier haben wir also die verschiedene Färbbarkeit nicht als Ausdruck chemisch charakterisierter Zellbestandteile zu bewerten.

Am *lebenden Organ* (Parotis des Kaninchens) hat Langley[1]) beobachtet, daß die Drüsenzellen im Ruhezustand mit Granulis angefüllt sind, die bei der Tätigkeit der Drüse, hervorgerufen durch Fütterung, Sympathicusreizung oder Pilocarpin, peripher abnehmen, so daß an der Zellbasis eine helle, nicht gekörnte Zone hervortritt. Den Bildern liegt nach Langley ein Vorgang zugrunde, der die Granula durch bei der Tätigkeit wirksame aktive Zellkräfte in der Richtung des Sekretionsstromes, d. h. nach dem Lumen hintreibt.

Michaelis[2]) stellte in der Submaxillaris, Retrolingualis und Parotis des Igels, der Submaxillaris und Parotis der Ratte, des Kaninchens und Meerschweinchens sowie im vorderen Lappen der Submaxillaris der Maus und in den Schleimzellen des hinteren Lappens der Submaxillaris desselben Tieres mit Janusgrün *supravital* kleine Fädchen oder Stäbchen dar, die durch Einbiegung ihrer Enden Ringelchen bilden konnten. Diese Gebilde, denen im frischen Präparat keine sichtbare Struktur zugrunde lag, hatten zwar mit den vegetativen Fäden Altmanns gewisse Ähnlichkeit, zeigten aber bei Mäusen auf Hunger, Pilocarpin und *Eserin* keine Veränderung.

Bei Doppelfärbung mit Janusgrün-Neutralrot in physiologischer Kochsalzlösung färbten sie sich grün, die ausgebildeten Sekretgranula rot, die jüngeren Stadien und die Ringelchen bald rot, bald grün. Da zwischen den Ringelchen und jungen Sekretkörnern Übergänge bestanden, so schien die Annahme berechtigt, daß die Körnchen von den Fädchen abstammten und diese den vegetativen Fäden Altmanns entsprachen.

Laguesse[3]) konnte in der Submaxillaris ähnliche Befunde erhalten.

Betrachten wir die Verhältnisse zunächst bei den *Vögeln*, so betonte schon Ranvier[4]) das Vorkommen von zwei Zellarten in ihren Mundhöhlendrüsen, die er als Schleimdrüsenzellen und Fermentdrüsenzellen bezeichnete. Giacomini[5]) fand in den Gl. maxillares, Gl. linguales inferiores und der Gl. angularis oris vom Huhn Schleimzellen und gekörnte Zellen. Greschik[6]) sah in den Speicheldrüsen der Finken ebenfalls zwei Zelltypen.

Mathilde Antony[7]) hat die serösen Zellen in den Speicheldrüsen der Finken eingehend untersucht. Verdauungsversuche zeigen hier, daß sie mit dem Vorhandensein von Diastase in Beziehung stehen.

Die serösen Zellen haben ein trüberes Aussehen als die Schleimzellen, sind im Ruhestadium mit Granulis angefüllt, ihr Kern ist rund oder länglich und liegt meist in der Mitte der Zelle oder in der lumenseitigen Hälfte, oft am Lumenrand selber. Im Eisenhämatoxylinpräparat sieht man Zellen, die prall mit Granulis erfüllt sind, neben hellen, die weniger Granula enthalten. Diese Granula haben verschiedene Größe und können sich an jeder Stelle der Zelle vorfinden. Sie weisen alle, auch bei Lichtgrünfärbung, dieselbe starke Färbbarkeit auf, ihre Form kann rund, länglich oder eckig sein.

Bei der Sekretion fließt das Sekret am Lumenrand zusammen und die basalen Granula rücken nach der Zellmitte hin vor. Es entsteht ein Granula-

[1]) Langley, J. N.: Zitiert auf S. 553.
[2]) Michaelis, L.: Zitiert auf S. 556.
[3]) Laguesse, E.: Zitiert auf S. 556.
[4]) Ranvier, L.: Zitiert auf S. 553.
[5]) Giacomini, G.: Monitore zool. ital. Bd. 1, Nr. 8/10, S. 34. 1890.
[6]) Greschik, E.: Zitiert auf S. 572.
[7]) Antony, Mathilde: Zitiert auf S. 562.

becher, der vom Lumenrand aus in die Zelle hineinwächst und von einem hellen Protoplasmamantel umgeben ist. Bei der Entleerung treten, wie schon Greschik beim Kirschkernbeißer beschrieb, blasenförmige Bildungen auf, die in das Lumen hineinreichen. Bei Färbung mit Lichtgrün-Mucicarmin treten Zellen auf, die sowohl rot wie grün gefärbt sind. Die grünen Granula dieser Zellen, welche den Ausdruck des serösen Sekretes darstellen sollen, liegen hier teils am Rande, teils in der Zellbasis und sind vielfach in Längsreihen angeordnet. Der grünen Zone sitzt eine rot gefärbte Schleimzone auf, die zunächst am Lumenrand als feiner roter, oft gekörnter Strich erscheint, als sich verbreitender Schleimbecher in das Zellinnere hineinwächst und in das Lumen sich vorwölbt, in das dann das Gebilde in Gestalt einer Blase ausgestoßen wird. Zuweilen nimmt der Chromatingehalt des Kernes bei diesen Vorgängen stark ab.

Mathilde Antony hält diese Zellen für den Ausdruck eines Übergangs zum mukösen Zelltypus, die serösen, oxyphil lichtgrün gefärbten Granula für die Vorstufen des Mucins. Die Richtigkeit dieser Auffassung läßt sich auf Grund färberischer Unterschiede wohl kaum beurteilen, denn wir sehen auch in den reinen Schleimdrüsen die ersten sichtbaren Vorstufen des Sekrets oxyphil gefärbt, ohne dadurch eine bestimmte histochemische Charakterisierung der Gebilde festgestellt zu haben.

Die Beschreibung der Verhältnisse bei den *Säugetieren* geht am besten von der ruhenden sekreterfüllten Zelle aus.

Der frische *nicht fixierte* Schnitt aus der *Parotis* unserer Versuchssäugetiere oder des *Menschen* zeigt in einer wenig lichtbrechenden protoplasmatischen Grundmasse Granula verschiedener Größe und verschiedenen Lichtbrechungsvermögens. Eine Netzstruktur des Protoplasmas ist nicht deutlich zu erkennen. Held[1]) hat durch bereits oben erwähnte Befunde zeigen können, daß dieses primäre Bild der Drüse, je nach dem Fixierungsmittel, mannigfach verändert wird.

Bei der üblichen *Fixierung* zur Darstellung der Sekretvorstufen nach Altmann und Heidenhain zeigen die Zellen ein Netz- oder Wabenwerk, in dessen Maschen größere oder kleinere Granula liegen, die sich nach Altmann je nach ihrer Reifung rot oder graugelb, nach Heidenhain schwarz oder graublau färben. Eine bestimmte Lokalisation besteht nicht, oft liegen die Körnchen in den Netzknotenpunkten. Zuweilen ist an der Zellbasis eine homogene Protoplasmaschicht zu erkennen, welche den Kern enthält.

E. Müller[2]) und Held[1]) untersuchten die *Submaxillaris* des Kaninchens. Die frische nichtfixierte Drüse zeigt drei Zellarten, die wir als Ausdruck verschiedener Funktionszustände betrachten dürfen. Neben Zellen mit stark lichtbrechenden Granulis treten solche mit mattglänzenden Körnchen auf, in anderen Zellen sind diese Körnchen von einer stärker lichtbrechenden Schale umgeben und gewinnen so die Gestalt der Ringgranula, der Halbmondkörperchen anderer Drüsenzellen. Bei Sublimatfixierung und Färbung mit Eisenhämatoxylin erscheinen die mit stark lichtbrechenden Körnchen erfüllten Zellen ganz mit schwarzen Granulis angefüllt. Diese Zellart liegt nach E. Müller zumeist den Schaltstücken am nächsten. Die mattgekörnten Zellen des frischen Präparates zeigen jetzt ein Gerüstwerk, das kleinste gefärbte Granula enthält und helle Massen umschließt, die aus ungefärbten runden Granulis bestehen. Bei Formolfixierung treten neben Zellen mit Granulis solche auf, die Granula und Fädchen enthalten.

In den Zellen der *serösen Halbmonde* treten am *frischen* Präparat in gleicher Weise kleinere und größere stark lichtbrechende Körnchen auf, die, wie Noll[3]) gegen Solger[4]) und E. Müller[2]) geltend macht, mit den Sekretgranulis der rein serösen Drüsen nicht identisch sind.

In der Submaxillaris des Hundes findet Maximow[5]) bei Altmann-Färbung in den Halbmondzellen spärliche rote und größere graugelbe Granula, mit Eisenhämatoxylin lassen sich nur ganz spärliche Granula darstellen, bei Fixierung mit Flemming-Sublimat und Färbung mit Safranin-Lichtgrün erscheinen viele kleine grüne Granula, die den Kern umgeben, und wenige größere rot bis braun gefärbte. In der Retrolingualis des Hundes sind im Altmann-Präparat die roten Granula der Halbmonde besonders an der Zellbasis an-

[1]) Held, H.: Zitiert auf S. 556.
[2]) Müller, E.: Zitiert auf S. 563.
[3]) Noll, A.: Zitiert auf S. 556.
[4]) Solger, B.: Zitiert auf S. 555.
[5]) Maximow A.: Zitiert auf S. 564.

gehäuft, zwischen ihnen liegen gelbgraue als Ausdruck der reiferen Sekretstufen. Die jüngeren Sekretstufen erscheinen bei Safranin-Lichtgrün grün, gehen aus der Substanz des Protoplasmas hervor und treten dann in Zellmaschen über, um dem Lumen näher zu rücken. Bei Färbung mit Eisenhämatoxylin-Erythrosin nehmen die jüngsten Vorstufen einen schwarzen, die reifen einen rosa Farbenton an.

Noll findet in den Halbmondzellen der gemischten Speicheldrüsen des Hundes im Altmann-Präparat neben Körnchen Fädchen, die nicht vital präformiert sind.

Die *Veränderungen*, die wir im *Hunger* beobachten, sind nicht besonders charakteristisch, zeigen aber, daß die Zellen hier ihre Präprodukte festhalten und auf dem Wege über das Protoplasma zum Teil noch ergänzen.

So sehen Mislawsky und Smirnow[1]) die Randzellen der Submaxillaris des Hundes auch im Hunger mit Granulis erfüllt; E. Müller[2]) beobachtet dasselbe für die Parotis von Kaninchen, Hund und Katze und findet hier neben den reiferen Granulis auch jüngere Stadien, die feine körnige intergranuläre Fäden bilden.

Noll[3]), der Hunde 11 und 12 Tage hungern ließ, fand die Halbmonde der Submaxillaris voluminöser. Im Altmann-Präparat färbten sich neben Körnern und Fäden auch zwischenkörnige protoplasmatische Bestandteile rot. Thionin färbte die Halbmondzellen jetzt zumeist rot, was nach Noll für einen Übergang in Schleimzellen sprechen soll.

Bei der *Tätigkeit*, hervorgerufen durch *Nahrungsaufnahme*, *Pilocarpin* oder *Nervenreizung*, treten typische Veränderungen auf.

Schon R. Heidenhain beobachtete in der Parotis des Kaninchens im Anschluß an die Sekretion eine Verkleinerung der Zellen und eine Zunahme der körnigen oder netzigen Substanz. Die Zellen erschienen im ganzen trüber, der Kern nicht mehr zackig, sondern rund mit scharf hervortretenden Kernkörperchen. Schmidt[4]) konnte diese Befunde bestätigen.

Altmann hat mit seiner Methode die nach Pilocarpin auftretenden Veränderungen in der Parotis der Katze genau untersucht und beschrieben. 1 Stunde nach der Injektion sind die Drüsenzellen verkleinert, die reifen graugelben Körner des Ruhestadiums geschwunden und an ihre Stelle sehr verschieden große rote Granula getreten. Die rot gefärbte Intergranulärsubstanz der ruhenden Drüse ist nicht mehr vorhanden, an ihrer Stelle findet man kleine rote Körner und Fädchen. In den nächsten beiden Stunden verkleinern sich die Zellen noch weiter, die kleinen roten Granula nehmen zunächst ab, dann zu, die Fädchen sind spärlich vorhanden. Wir haben das Bild der maximal erschöpften Drüse vor uns. Mit der Erholung der Drüse, die dann einsetzt, werden die Zellen wieder größer und es treten neben den kleinen roten Granula solche verschiedener Größe auf. Die roten Fädchen sind immer noch sichtbar. Nach 24—36 Stunden ist das Bild der ruhenden Drüse wieder vorhanden. Altmann schloß aus diesen Befunden, daß die Granula zunächst aus einer nicht weiter differenzierbaren Intergranularsubstanz hervorgehen. Aus diesen Primärgranulis sollen die Fädchen entstehen, aus diesen wieder Rundkörner, welche die Erscheinungen des Wachstums und der Reifung zeigen.

Den Beobachtungen Altmanns schließen sich die anderer Untersucher in den wesentlichen Punkten an.

In der Parotis des pilocarpinisierten Igels konstatiert Krause[5]) eine Abnahme der Granula, ein Vorrücken des Kernes nach der Zellmitte und ein Deutlicherwerden des Kernchromatingerüstes.

[1]) Mislawsky, N. A. u. A. E. Smirnow: Zitiert auf S. 574.
[2]) Müller, E.: Zitiert auf S. 563.
[3]) Noll, A.: Zitiert auf S. 556.
[4]) Schmidt, C.: Inaug.-Dissert. Breslau 1882.
[5]) Krause, R.: Zitiert auf S. 556.

In der tätigen Parotis von Kaninchen, Hund und Katze gehen nach E. Müller in gleicher Weise die dunklen, granulaerfüllten Zellen des Ruhestadiums in helle Zellen über, die in ihren Protoplasmamaschen ungefärbte, offenbar ganz reife Rundkörner enthalten und ein gefärbtes Netz gekörnter Fäden zeigen, wohl der Ausdruck einer Neubildung der Präprodukte schon während der Tätigkeit.

Im Altmann-Präparat der Parotis des Hundes haben Mislawsky und Smirnow[1]) bei *Nervenreizung* charakteristische Veränderungen beobachtet. Bei vermehrter Wasserzufuhr und verminderter Umsetzung der festen Substanzen, hervorgerufen durch Reizung des Auriculotemporalis bei durchschnittenem Sympathicus, waren die Rundkörner vermindert bis geschwunden, das Netzwerk deutlicher, die Maschen weiter, der Zellkern voluminöser, abgerundet, die Zellen enthielten Vakuolen.

Bei Verarmung an flüssigen Substanzen, hervorgerufen durch Sympathicusreizung bei durchschnittenem Auriculotemporalis, erschienen die Drüsenacini kleiner und trüber, die Zellen kleiner, der Kern vergrößert und abgerundet. Die Rundkörner waren jetzt zahlreich, aber von geringer Größe, das Zellnetz geschrumpft. Aus der gereizten Drüse entleerte sich kein Speichel.

Wurde der Sympathicus bei unversehrtem Auriculotemporalis gereizt, so enthielten die Zellen Granula verschiedener Größe und Vakuolen, in denen zum Teil Rundkörner lagen.

War die Wasserzufuhr bei Reizung des Auriculotemporalis und durchschnittenem Sympathicus durch Kompression der Carotis communis während der Reizung behindert, dann war das Bild der Zellen wieder ein anderes. Die Rundkörner nahmen jetzt Riesengröße an, waren an Zahl vermindert und zum größten Teil lumenwärts gerückt. Die Netzmaschen erschienen erweitert.

Bei gleichzeitiger Reizung beider Nerven, d. h. bei maximaler Arbeitsleistung der Drüse, entleerte sich ein dickflüssiges, eiweißreiches Sekret. Der maximalen Beanspruchung entsprach das histophysiologische Bild, das die Zellen vakuolisiert und oft so geschädigt zeigte, daß nur noch der Zellkern deutlich war. Ein Unterschied je nach Reizung der Chorda oder des Sympathicus fand auch Hitzker[2]) an der Submaxillaris des Hundes.

Die Submaxillaris des Kaninchens zeigt nach Held[3]) und E. Müller[4]) schon im Ruhebild Zeichen lebhafter Tätigkeit, die in dem Nebeneinander sekretvoller dunkler und sekretleerer heller Zellen zum Ausdruck kommen. Das Tätigkeitsbild unterscheidet sich vom Ruhebild nur dadurch, daß die hellen Tubuli und Zellen auf Kosten der dunklen mehr und mehr zunehmen.

Die Sekretbereitung findet hier nach E. Müller in der Weise statt, daß aus kleinen gefärbten Präprodukten des Netzwerks größere ungefärbte Körner hervorgehen, die als Sekret in Lösung gehen.

In den tätigen Halbmonden der gemischten Drüsen können wir nach Maximow[5]) und Noll[6]), zunächst wohl als Ausdruck einer Verminderung des Zellinhalts, eine Größenabnahme der Zellen beobachten. Bei nicht erschöpfender Sekretion können nach Müller und Maximow die färbbaren Körner noch zahlreich sein. Geht die Sekretion aber weiter, so nehmen die Granula ab, und es erscheint, wie dies Noll für die Submaxillaris des Hundes beschreibt, eine protoplasmatische Basalzone.

Bei stärkster Inanspruchnahme, hervorgerufen durch Pilocarpin oder Nervenreizung, tritt schließlich ein rein protoplasmatischer Zustand auf, wie er von

[1]) Mislawsky, N. A. u. A. E. Smirnow: Zitiert auf S. 574.
[2]) Hitzker, H.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 159, S. 487. 1914.
[3]) Held, H.: Zitiert auf S. 556.
[4]) Müller, E.: Zitiert auf S. 563.
[5]) Maximow, A.: Zitiert auf S. 564.
[6]) Noll, A.: Zitiert auf S. 556.

Noll und E. Müller, von letzterem auch für die Zungeneiweißdrüsen, beschrieben wurde. Im Protoplasma treten dann fädige Gebilde und Körnchen in Erscheinung. Die erschöpften Halbmonde der Retrolingualis des Hundes zeigen nach Noll überwiegend Fädchen, die erschöpften Halbmonde der Submaxillaris überwiegend Körnchen.

Neben diesen Gebilden kann man bei maximaler Reizung nach Maximow und Noll noch Vakuolen, nach Maximow auch Fetttröpfchen beobachten.

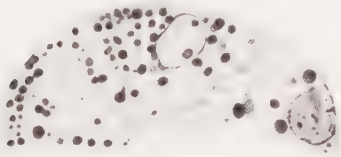


Abb. 150. Halbmondzellen aus der Unterkieferdrüse einer erwachsenen Katze, die 4 Tage gehungert hatte. Fixation nach Holster. Eisenhämatoxylin. Zeiß Apochr. 2 mm, Komp. 12. (Nach Takagi: Zeitschr. f. mikroskopisch-anatomische Forschung II.)

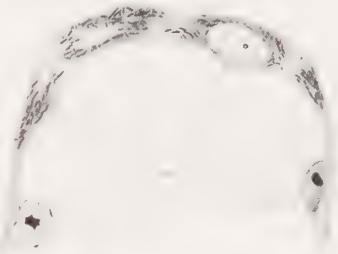


Abb. 151. Halbmondzellen aus der Unterkieferdrüse einer erwachsenen Katze. $1^1/_2$ Stunden nach reichlicher Fütterung. Fixation nach Kolster. Eisenhämatoxylin. Zeiß Apochr. 2 mm, Komp. 12. (Nach Takagi: Zeitschr. f. mikroskopisch-anatomische Forschung II.)

Takagi[1]) fand die Halbmonde der Unterkieferdrüse der Katze im Hunger und bei Atropin groß, nach Fütterung und faradischer Reizung verkleinert. Die Zahl der Sekretgranula, die viel größer sind als die der Schleimzellen und im umgekehrten Verhältnis zur Zahl der Chondriokonten steht, ist in der Hunger- und Atropindrüse am erheblichsten, nimmt auf Fütterung und schwache faradische Reizung ab, bei stärkerer Reizung hingegen wieder zu (Abb. 150 u. 151). Auf starke Pilocarpingaben finden sich im Protoplasma massenhaft große Granula und nur vereinzelt Chondriokonten. 24 Stunden später sind letztere wieder zahlreich als dicke Fäden oder perlschnurartig in Körner zerfallend nachweisbar. Die Halbmondzellen enthalten auch in der Ruhe Vakuolen. Bei starken Pilocarpingaben nehmen letztere zu und enthalten einen amphitropen Inhalt im Sinne M. Heidenhains (Abb. 152). Trotzdem ist ein Übergang von Schleimzellen in Halbmondzellen nicht anzunehmen, vielmehr mit der Möglichkeit zu rechnen, daß infolge mangelhafter Fixation der Schleimkörner die Halbmondzellen sich sekundär mit Schleim imbibieren.

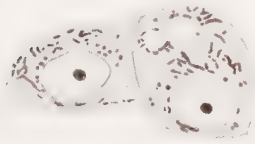


Abb. 152. Halbmondzelle einer erwachsenen Katze $2^1/_2$ Stunden nach der Injektion von 0,003 g Pilocarpin. Fixation nach Kolster. Eisenhämatoxylin, Zeiß Apochr. 2 mm, Komp. 12. (Nach Takagi: Zeitschr. f. mikroskopisch-anatomische Forschung II.)

Solger[2]) stellte in der Submaxillaris des Menschen bei Alkohol- oder Sublimatfixierung faden- oder stäbchenförmige basale Gebilde dar, die sich mit Hämatoxylin blau färbten. Er hielt sie für eine besondere Bildung der Flemmingschen Filarmasse und nannte sie *Basalfilamente*. Garnier[3]) konnte diese Strukturen in der Parotis und Submaxillaris des Menschen und vieler Wirbeltiere nachweisen und schrieb ihnen unter der Bezeichnung *Ergastoplasma* eine

[1]) Takagi, K.: Zitiert auf S. 576.
[2]) Solger, B.: Zitiert auf S. 555.
[3]) Garnier, Ch.: Zitiert auf S. 555.

aktive Rolle beim Sekretionsvorgang zu. Auch Zimmermann[1]) fand sie in der Submaxillaris des Menschen, Maximow[2]) hat sie dagegen in den Speicheldrüsen des Hundes vermißt. Da diese Bildungen an den Kern heranreichen und ihn oft umgreifen, da sie ferner mit gewissen formal-optischen Substanzen in Verbindung stehen, schrieb ihnen Garnier eine Beteiligung bei der Sekretion des Kernes zu.

Es ist dieser Anschauung neben dem bereits im 1. Kapitel Gesagten entgegenzuhalten, daß wir nach Schaffer[3]) ähnliche Strukturen auch in den Schleimzellen beobachten können. Auch die Sekretion des Kernes, die sich nach Garnier als Austritt des Kernchromatins in den Zelleib (Abb. 153), faserige Degeneration der Nucleolen, Auflösung des Kernes in Granula und Bildung von Nebenkernen äußert, läßt sich nicht eindeutig beurteilen.

Krause[4]) sah in der Parotis des *Igels* ein Heraustreten des Nucleolus in den Zelleib.

Maximow[2]) hat in den Halbmonden der Retrolingualis des Hundes Gebilde dargestellt, die er gleichfalls mit einer Sekretion des Kernes in Beziehung bringt und als Nucleolenkörperchen bezeichnet. Es treten hier in manchen Zellen der Kernoberfläche anliegende kleine Körperchen auf, welche die färberische Reaktion der Nucleolen geben. Diese Gebilde wachsen, sind zunächst noch durch einen Stiel mit der Kernoberfläche verbunden, der Stiel schwindet dann, und sie bleiben unter Vergrößerung in der Nähe des Kernes liegen. Es können so bei Färbung mit Safranin-Lichtgrün neben roten und braunen Körnern, welche vielleicht auch aus dem Kerne stammen, große Körper in Erscheinung treten, die im Zentrum rot, in der Peripherie grün gefärbt sind. Aus diesen gehen dann rein grün gefärbte hervor. Maximow betont, daß diese Strukturen in manchen Zellen ganz fehlen, in anderen zahlreich sind.

Abb. 153. Beispiel von Chromatinaustritt. Speichelröhre der Parotis. (Nach Garnier.)

c) Die Ausführwege.

Auf Grund histophysiologischer Befunde dürfen wir annehmen, daß die Ausführwege der Speicheldrüsen, wenn nicht in ihrer Gesamtheit, so doch mit bestimmten Abschnitten am Sekretionsprozeß beteiligt sind.

Wie Greschik[5]) am *Kirschkernbeißer* und M. Antony[6]) an verschiedenen *Finkenarten* feststellten, kommen hier in den Speicheldrüsen rein seröse Ausführgänge zur Beobachtung. Ihr Epithel ist an manchen Stellen zweischichtig, indem auch die das Lumen umgrenzenden Zellen mit dünnem Stiel der Membrana propria aufsitzen.

Die Ausführgänge zeigen im Eisenhämatoxylinpräparat Zeichen der Tätigkeit, die in dem Nebeneinander granulavoller dunkler und granulaarmer heller Zellen zum Ausdruck kommen. Im Lichtgrünpräparat sind alle Granula grün gefärbt, was auf ihren serösen Charakter hinweist. Neben diesem Zelltypus findet sich ein zweiter, der sich mit Lichtgrün-Mucicarmin bald rot, bald grün färbt und alle Übergänge einer Mischfärbung zeigen kann. Es soll sich um Zellen handeln, die einen Übergang vom serösen in den mukösen Typus darstellen. Beim Zeisig lassen sich auch abweichende Schleimzellen feststellen. In den Ausführgängen der Speichdrüse findet M. Antony bei Lichtgrün-Mucicarminfärbung in

[1]) Zimmermann, K. W.: Zitiert auf S. 558. [2]) Maximow, A.: Zitiert auf S. 564.
[3]) Schaffer, J.: Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss., Wien. Mathem.-naturw. Kl., Bd. 100, 1891; Bd. 106, S. 103, Abb. 3. 1897.
[4]) Krause, R.: Zitiert auf S. 556.
[5]) Greschik, E.: Zitiert auf S. 572. [6]) Antony, Mathilde: Zitiert auf S. 562.

gleicher Weise neben roten und grünen Zellen solche, die eine Mischfärbung zeigen, und schließt daraus, daß sie einen Schleim bilden, der dem serösen Sekret nahesteht. Auch das abweichende Ausführepithel beim Schwan, Ente und Gans soll teilweise einen serösen Charakter besitzen.

Bei den *Säugetieren* und beim *Menschen* haben die Ausführwege gegenüber den Vögeln eine differenzierte Ausgestaltung erfahren, die in der Parotis am stärksten, in der Sublingualis am wenigsten in Erscheinung tritt.

Wir sehen hier zunächst die Endstücke an die Schaltstücke angeschlossen, deren kubisches Epithel manchmal in Gestalt der centroacinären Zellen in das Innere der Endstücke eindringt. Die Schaltstücke setzen sich in die mit hohem Zylinderepithel bekleideten Speichelröhren fort, an diese schließen sich die kleineren Ausführungsgänge, deren einreihiges Epithel in das zweireihige oder mehrschichtige der großen Ausführgänge übergeht.

Das Protoplasma der Schaltstückzellen kann manchmal Körnchen enthalten, doch liegen keine bestimmten Beobachtungen darüber vor, ob dies für eine Beteiligung am Sekretionsvorgang spricht.

Die Zellen der Ausführgänge zeigen bei einigen Säugetieren parallel gestellte gekörnte Stäbchen, die an die Strukturen der Speichelröhren erinnern. Auch können hier manchmal Becherzellen vorhanden sein.

Für die *Speichelröhren* dürfen wir mit Sicherheit eine Beteiligung an der Sekretion annehmen.

Schon Pflüger[1]) beobachtete, daß ihre Zellen sich nach Maceration mit chromsaurem Ammoniak im basalen Teil auffaserten, und schrieb ihnen, da er ihrer Oberfläche oft Sekrettröpfchen aufsitzen sah, eine Bedeutung für die Sekretion zu.

Schon im frischen Präparat sieht man in den Epithelien, bei Hund und Schwein weniger deutlich, bei Schaf, Rind und anderen Säugetieren hingegen scharf ausgeprägt, eine Streifung, welche aus basal gelegenen, in Reihen angeordneten Granulis besteht und so dem Epithel den Charakter eines Stäbchenepithels verleiht. Diese perlschnurartig aneinandergereihten Körnchen, welche auch im Altmann-Präparat sehr deutlich hervortreten, stehen nach Klein[2]) und Krause[3]) mit einem protoplasmatischen feinsten Netzwerk in Beziehung. Krause spricht von radiär zum Lumen ausgezogenen Netzmaschen, in dessen Knotenpunkten immer je ein Körnchen liegt. Auch Mislawsky und Smirnow[4]) haben ein solches Netzwerk beschrieben, doch dürfte es sich schwer beurteilen lassen, ob es sich hier um vital präformierte Strukturen handelt, da diese Befunde am fixierten Präparat gewonnen sind.

Was die funktionellen Veränderungen dieser Zellen betrifft, so gelangte Lazarus[5]) zu keinen bestimmten Resultaten. Nach den Befunden aber, welche Mislawsky und Smirnow[4]) in den Speichelröhren der tätigen Hundeparotis erhielten, kann über die sekretorische Funktion dieser Abschnitte kein Zweifel bestehen. Die Bilder, welche diese Autoren bei Altmann-Färbung von den gereizten Epithelien erhielten, waren folgende:

Auf Reizung des Auriculotemporalis wurde das Netzwerk deutlicher, der Zellkern rückte nach innen. Die Granula waren vereinzelt, jetzt auch im innersten Drittel der Zelle vorhanden, in den äußeren Abschnitten an Zahl geringer. War bei der Reizung gleichzeitig der Sympathicus durchschnitten, dann enthielt die Zelle in regelloser Anordnung kleinste Rundkörner, die auch ins Lumen übertraten, einen großen Zellkern und Vakuolen. Auf Reizung beider Nerven zugleich erschien das Netzwerk dichter, die Granula waren, namentlich im äußeren Abschnitt, größer, auch schwächer gefärbt. Bei behinderter Wasserzufuhr, hervorgerufen durch Reizung des Auriculotemporalis unter Ausschaltung des

[1]) Pflüger, E.: Strickers Handb. 1871, S. 306.
[2]) Klein, E.: Zitiert auf S. 558. [3]) Krause, R.: Zitiert auf S. 562.
[4]) Mislawsky, N. A. u. A. E. Smirnow: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1896, S. 93.
[5]) Lazarus, A.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 42, S. 541. 1888.

Sympathicus und Kompression der Carotis während der Reizung, nahmen die Granula fast die ganze Zelle ein und waren in Längsreihen angeordnet, zwischen denen helle Stränge lagen. Reizung des Sympathicus bei durchschnittenen Auriculotemporalis rief keine Veränderungen an den Rundkörnern hervor. War der Auriculotemporalis hingegen bei der Reizung nicht durchschnitten, dann häuften sich die Granula in den äußeren Abschnitten zusammen, in der inneren Zone lagen nur wenige, das Netzwerk schien gelockert.

Mislawsky und Smirnow betonten bei ihren Befunden die Unterschiede, welche diese Bilder gegenüber denen der gereizten Parotis zeigen. Während es unter bestimmten Bedingungen gelang, Drüsenzellen ohne Granula zu erhalten, so daß nur mehr das Netzwerk sichtbar war, war ein solcher Effekt in den Stäbchenepithelien nie zu erreichen. Im Gegenteil waren hier stets Granula massenhaft vorhanden, besonders in der äußeren Zellzone. Während weiterhin bei behinderter Wasserzufuhr in den Drüsenzellen Granula von Riesengröße erschienen, waren unter diesen Bedingungen die Rundkörner der Stäbchenepithelien kleiner.

Die Autoren schlossen daraus mit Recht, daß die Beteiligung am Sekretionsvorgang für beide Zellarten verschieden sei, und glaubten, daß die Speichelröhren hauptsächlich einen wasserzuleitenden Apparat darstellen.

Auch Maximow[1]) hat in den Speichelröhren der Submaxillaris des Hundes, R. Krause[2]) in den Speichelröhren der Submaxillaris der Katze Veränderungen gesehen, welche für eine Sekretion sprechen. Maximow fand auf Pilocarpin die Zellen kleiner, die Granula vermindert, auch in die Innenzone vorgerückt, das Netzwerk gelockert und deutlicher. In den Zellen konnten Vakuolen auftreten.

Takagi[3]) findet das Lumen der Speichelröhren in der Unterkieferdrüse der Katze 24 Stunden nach starken Pilocarpingaben am engsten, bei der Fütterungsdrüse weiter, am weitesten bei starker faradischer Reizung. In der Ruhedrüse sind basale Streifung und Körnerreichtum der Zellen häufiger als in der tätigen Drüse. Die basale Streifung ist durch Chondriokonten und radiäre Reihen von Körnern bedingt, die durch Zerfall der Chondriokonten entstehen. Bei Reizung schwindet die Streifung, und die Körner nehmen zu. Normalerweise werden letztere vor der Ausstoßung erst verflüssigt, nur bei künstlicher Reizung werden sie unverändert ausgestoßen. Vakuolen sind nur bei künstlicher Reizung zu beobachten. Der im Lumen bei Tätigkeit auftretende Inhalt läßt sich teils mit Mucicarmin, teils mit Eosin färben; daneben treten Körner auf, die sich mit Eisenhämatoxylin darstellen lassen und aus den Speichelrohrzellen stammen.

2. Sekretausstoßung und Sekrettransport.

Die zahlreichen Versuche, welche von Langerhans[4]), Ewald[5]), Boll[6]) u. a. gemacht wurden, die Sekretwege der Speicheldrüsen und des Pankreas durch Injektion von Berlinerblau in die Drüsenausführungsgänge zu ermitteln, haben für uns heute nur mehr ein historisches Interesse.

Schon v. Ebner[7]) betonte, daß die hierbei erhaltenen und durch den Farbstoff angezeigten Wege künstlich gebahnt sein konnten, da die Injektion naturgemäß immer unter gewissem Druck ins Gewebe erfolge. Die so erhaltenen Bilder zeigten denn auch einen nicht physiologisch zu deutenden Übergang von Spaltsystemen, die teils künstlich entstanden waren, teils intercellulären Lymphräumen und Abführwegen der Drüse entsprachen.

---

[1]) Maximow, A.: Zitiert auf S. 564. [2]) Krause, R.: Zitiert auf S. 562.
[3]) Takagi, K.: Zitiert auf S. 576.
[4]) Langerhans, O.: Inaug.-Dissert. Berlin 1869.
[5]) Ewald, A.: Inaug.-Dissert. Berlin 1870.
[6]) Boll, Fr.: Inaug.-Dissert. Berlin 1869. [7]) Ebner, V. v.: Zitiert auf S. 558.

Mit besserem Erfolg wurde der Versuch gemacht, durch *Einverleibung von Farbstoff in die Blutbahn des lebenden Tieres* die Sekretwege zu ermitteln.

So spritzte Zeller[1]) Fröschen indigschwefelsaures Natron in die Blutbahn und fand dann in der Gl. intermaxillaris den Farbstoff im interstitiellen Gewebe und zwischen den Zellen, aber nicht in diesen selber wieder.

Eckhard[2]) arbeitete mit derselben Methode an Hunden und fand nach Reizung als Ort der Farbstoffausscheidung hauptsächlich die Ausführungsgänge, während die Drüsenzellen stets farblos blieben. Die Farbe ging vorübergehend auch in den Speichel über.

Auch Zerner[3]) sah den Farbstoff in die Ausführungsgänge übertreten und schloß daraus auf ihre sekretorische Funktion, die Hauptmasse der Farbe wurde aber von den Schleimzellen abgesondert. In einem Falle, wo der Sympathicus gereizt wurde, waren die Halbmonde blau gefärbt.

Eine eingehende Untersuchung mit dieser Methode verdanken wir Krause[4]). Er injizierte den Farbstoff Hunden intravenös, tötete die Tiere sofort nach der Injektion und untersuchte die Drüse nach Alkoholfixierung. Die Tiere sezernierten schon während der Injektion gefärbten Speichel. Das Bild der Drüse war folgendes: Nur die leeren Schleimzellen färbten sich, dann auch die Kerne. Unter den Halbmondzellen war die Mehrzahl ungefärbt, die Farbe aber in den intracellulären Sekretcapillaren vorhanden. Einige Zellen enthielten viele, andere wenig dicke blaue Granula. Die Stäbchenepithelzellen zeigten radiär gestellte blaue Fäden, die lumenwärts immer dichter wurden und zu blauen Massen zusammenflossen. Nie waren diese Zellen diffus blau gefärbt, der Kern blieb stets farblos. Der Farbstoff fand sich auch in den Lymphräumen um die Tubuli und die Ausführungsgänge, nicht in den Blutgefäßen und groben Speichelgängen. Wurde in der Drüse durch Nervenreizung oder Pilocarpin die Sekretion angeregt, so traten farbstoffhaltige Leukocyten auf, welche durch die Wand der groben Speichelgänge traten. Mit Einmündung der Sekretcapillaren in das Lumen des Schleimtubulus ging der granuläre Farbstoffinhalt in eine homogene blaue Masse über, die auch die Lumina der Speichelröhren erfüllte. Da oft nur die Speichelröhren den Farbstoff enthielten, schloß auch Krause auf ihre sekretorische Funktion.

Der Vorgang der *Sekretausstoßung*, insoweit ihn das fixierte Drüsenbild festhält, knüpft am besten an die Betrachtung der Gebilde, welche wir als Speichelcapillaren oder Sekretionscapillaren, mit Solger als *Sekretcapillaren* bezeichnen können.

Es liegt in der Natur dieser Bildungen, die wir, wie schon ihr Name ausdrückt, als präexistente Abführröhrchen des fertigen Sekrets auffassen dürfen, daß sie in den Schleimzellen nicht mit Sicherheit nachgewiesen sind. Haben wir doch in diesen Zellen eine Verflüssigung des Sekrets schon intracellulär, mit breitem Übertritt aus der Zelle in das Lumen, anzunehmen. Ein solcher Sekretionsmodus macht binnen- und zwischenzellige Abführwege unnötig.

Zwar erwähnt Krause[5]) binnenzellige Sekretcapillaren für die Schleimdrüsen des Igels. Es ist aber möglich, daß die Verhältnisse bei den Insectivoren, deren Speicheldrüsen einen besonderen Bau zeigen, auch für die Sekretausstoßung von der Norm abweichen.

Beim Maulwurf findet Schaffer[6]) zwischen der mit Mucicarmin stark färbbaren Mantelzone der Halbmonde zwischenzellige Kanäle, die er für temporäre Bildungen hält. Sie sind aber nicht die Wege für das schleimige Sekret, das sich hier in Form körniger Zipfel an der Berührungsstelle zwischen Halbmond und Zellschlauch in den letzteren ergießt.

[1]) Zeller, A.: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 73, S. 257. 1878.
[2]) Eckhard, C.: Festschr. f. Ludwig, S. 13. Leipzig 1887.
[3]) Zerner, Th.: Wiener med. Jahrb. 1886, S. 191.
[4]) Krause, R.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 59, S. 407. 1902.
[5]) Krause, R.: Zitiert auf S. 556.
[6]) Schaffer, J.: Zitiert auf S. 564.

Mit Sicherheit lassen sich die Sekretcapillaren nur in den serösen Komplexen nachweisen und sind als solche für die Parotis, die serösen Zungendrüsen und die Halbmonde der gemischten Speicheldrüsen beschrieben worden. Die Ähnlichkeit der hier auftretenden Bildungen mit denen, die wir namentlich im Golgi-Präparat in den Belegzellen des Magens erhalten, machen es mir auf Grund meiner Chloridmethode wahrscheinlich, daß es sich um den histophysiologischen Ausdruck einer Ausscheidung salzhaltigen Wassers handelt. Für die Halbmonde ist diese Ansicht schon von LASERSTEIN[1]) ausgesprochen worden.

Über die Lage dieser Strukturen, die wir mit dem Imprägnationsverfahren von GOLGI, aber auch nach HEIDENHAIN und BIONDI darstellen können, herrscht unter den Autoren keine einheitliche Auffassung. ZIMMERMANN[2]) zog zur Entscheidung dieser Frage die Darstellung der Kittlinien mit Eisenlack heran. Da die Kittlinien nur immer da auftreten, wo zwei Zellen sich an der Oberfläche berühren, die Sekretcapillaren aber solche Linien zeigen, so sollten sie als zwischenzellige Kanäle zu betrachten sein. Es muß dieser Beweisführung entgegengehalten werden, daß die Darstellung der Kittlinien launisch sein kann und auch binnenzellige Umgrenzungen von Hohlräumen, wie dies bei anderen Methoden in Erscheinung tritt, Farbstoffe an ihrer Oberfläche festhalten könnten.

Die Auffassung, wonach diese Gebilde *zwischenzellige*, blind endende Kanäle sind, die die Membrana propria nicht erreichen, wird auch von E. MÜLLER[3]), KOLOSSOW[4]) und MAXIMOW[5]) vertreten. Die Golgi-Bilder, die CAJAL[6]) und RETZIUS[7]) in den Speicheldrüsen erhielten, sprechen in gleichem Sinne. R. HEIDENHAIN sprach sich gegen die Präexistenz dieser Kanäle aus, weil er nach Unterbindung der Ausführungsgänge nur das Lumen der Drüsenschläuche, nicht die zwischenzelligen Sekretwege erweitert fand. OPPEL nennt die Sekretcapillaren epicellulär, STÖHR, der eine Sekretabgabe nach mehreren Richtungen für möglich hält, spricht von pericellulären Strukturen.

Die Ansicht, daß neben diesen zwischenzelligen Kanälen auch *binnenzellige* vorkommen, ist namentlich von KRAUSE[8]), KÜCHENMEISTER[9]) und LASERSTEIN[10]) vertreten worden. LASERSTEIN erhielt mit der Golgi-Methode in der Parotis und den Halbmonden der Submaxillaris binnenzellige Kanäle, die er bis in die Nähe des Kernes verfolgen konnte.

Was die Wandung dieser Strukturen betrifft, so nehmen die meisten Untersucher an, daß sie von einer protoplasmatischen Zellschicht gebildet wird, die mit dem Protoplasmanetz in Verbindung steht. Wir können die zwischenzelligen Kanäle als präexistente Bildungen betrachten, die in der ektoplasmatischen Wandschicht der sie begrenzenden Zellen eine gewissermaßen stabile Grundlage haben.

Die Beobachtung ZIMMERMANNS[11]), daß die zwischenzelligen Kanäle zwischen den sekretvollen Zellen weiter sind als zwischen den sekretleeren, spricht dafür, daß ihre Weite von der Zellfüllung und der Ausdehnung der Zelle nach der Seite nicht einfach abhängig ist. Die Weite dürfte vielmehr von der Füllung der Kanäle mit Sekret abhängen. Im Sinne einer solchen Füllung sprechen auch die Beobachtungen von RETZIUS[7]), der im Golgi-Präparat an diesen Gebilden knopfförmige Anhänge sah, die in die Zellsubstanz hineinragten, und die er für den Ausdruck von Vakuolen hielt.

E. MÜLLER[12]) hat beobachtet, wie solche Zellvakuolen mit den Kanälchen in unmittelbarer Verbindung stehen und sich in die Kanälchen öffnen. Weit schwieriger erscheint die Deutung der binnenzelligen Kanäle. Die Beobachtung lehrt hier, daß es sich um funktionell wechselnde Strukturen handelt, die keine dauernde Grundlage haben. Zwar bezeichnet sie KRAUSE[13]) als präformiert in dem Sinne, daß sie immer vorhanden sind und vielleicht nur darum nicht in Erscheinung treten, weil der Zellinhalt sie zusammenpreßt, während

[1]) LASERSTEIN, S.: Zitiert auf S. 565.
[2]) ZIMMERMANN, K. W.: Zitiert auf S. 558.
[3]) MÜLLER, E.: Zitiert auf S. 563.
[4]) KOLOSSOW, A.: Zitiert auf S. 558.
[5]) MAXIMOW, A.: Zitiert auf S. 564.
[6]) CAJAL, R. Y: Gaz. med. catal., Barcelona 1889; Manual de histología normal y técnica micrográfica, 2. Aufl. Madrid 1893.
[7]) RETZIUS, G.: Biol. Untersuch., N. F. Bd. 3, H. 9, S. 59 u. H. 10, S. 65; Bd. 4, H. 9, S. 67. 1892; Bd. 8, S. 98. 1898.
[8]) KRAUSE, R.: Zitiert auf S. 556.
[9]) KÜCHENMEISTER, H.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 46, S. 621. 1895.
[10]) LASERSTEIN, S.: Zitiert auf S. 565.
[11]) ZIMMERMANN, K. W.: Zitiert auf S. 558.
[12]) MÜLLER, E.: Zitiert auf S. 563.
[13]) KRAUSE, R.: Zitiert auf S. 556.

sie sich mit Entleerung des Zellinhaltes bei der Sekretion öffnen. Aber der Befund, daß diese Strukturen nicht konstant sind und häufiger in der tätigen Drüse vorkommen, kann auch anders gedeutet werden, nämlich in dem Sinne, daß es sich um den formal-optischen Ausdruck eines Drainagesystems handelt, das die Zelle bildet, um den sekretfertigen Produkten Abfluß zu verschaffen.

Laserstein[1]) fand an der Parotis auf Sympathicusreizung die Kanäle nicht verändert, während sie auf Pilocarpin in den Halbmonden der Submaxillaris spärlicher und schlanker erschienen. Krause[2]) sah auf Pilocarpin in der Parotis an ihnen keine Veränderung.

Die *Ausstoßung des Sekrets* ist geknüpft an Vorgänge, die sich an der Lumenseite der Zelle abspielen und mit dem Übertritt der Produkte in das Sammellumen und ihrer Verflüssigung dortselbst enden. Wir haben diese Verhältnisse für die Schleimzellen der Säuger schon betrachtet.

Für die *Vögel* ergeben sich hier nach M. Antony[3]) interessante und abweichende Befunde. In den gewöhnlichen Schleimzellen der Finken entspricht das Bild der Sekretausstoßung im allgemeinen dem der Säuger. In den abweichenden Schleimzellen sind die Bilder recht verschieden. Entweder entweichen die reifen Granula durch die gesprengte Zellmembran und verflüssigen sich erst im Lumen, oder die Verflüssigung findet schon in der Zelle selber statt. Die häufigste Form der Entleerung ist hier aber eine Ausstoßung der ganzen Zelle, sei es, daß die Trümmer einer durch Sekretdruck geplatzten Zelle in das Lumen treten, sei es, daß die Zelle durch den Druck der Nachbarzellen aus ihrem Verband herausgeschoben wird.

In den serösen Zellen der Finken kommt es zu einer blasenförmigen Sekretion, die schon von Mislawsky[4]) beschrieben und von Greschik[5]) beim Kirschkernbeißer gesehen worden ist. Das Sekret, das ins Lumen übertritt, kann hier die Form einer Blase annehmen, die mit dünnem Stiel noch an der Zelloberfläche haftet und sich dann ablöst. An anderen Zellen sieht man, wie das Sekret gleich einer Kappe mit breiter Basis der Zelloberfläche aufsitzt und mit den gleichen Bildungen der Nachbarzellen zusammenfließt. Die Sekretmassen, die oft als große Ansammlungen im Lumen treiben, können Zellfetzen und Granula verschiedener Größe enthalten. Auch hier scheint also der Sekretionsprozeß mit einer Schädigung der Zelle einhergehen zu können, dafür spricht auch das Auftreten zahlreicher Zellkerne, die im Lumen treiben, und die Entleerung unreifer Rundkörner.

Sehr eigenartige Verhältnisse findet M. Antony bei der Amsel, dem Baumläufer, der Hausschwalbe und in der Spechtdrüse. Hier treten nämlich bei Lichtgrün-Mucicarminfärbung im Lumen neben dem rot gefärbten fädigen Mucin grün gefärbte Mucigenkugeln auf. Auch in der Spechtdrüse kann man im Lumen Kerne, Protoplasmafetzen und Zelltrümmer nachweisen.

Nach dem Gesagten weicht der Sekretionsmodus bei den Vögeln nicht unerheblich von dem bei den Säugern beobachteten ab. Auffallend ist hier vor allem der physiologische Zellzerfall, eine Erscheinung, die wir, im Gegensatz zu der Anschauung älterer Autoren, in den Speicheldrüsen der Säuger unter normalen Verhältnissen nicht finden. Zwar scheint nach Pischinger[6]) in den Speicheldrüsen des Menschen bei starker Sekretion auch eine Abstoßung von Zellen vorzukommen. Es kann hier vielleicht als Erklärung herangezogen werden, daß Verdauung und Stoffwechsel der Vögel einen außerordentlich intensiven

[1]) Laserstein, S.: Zitiert auf S. 565. [2]) Krause, R.: Zitiert auf S. 562.
[3]) Antony, Mathilde: Zitiert auf S. 562.
[4]) Mislawsky, N. A.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 73, S. 681. 1909.
[5]) Greschik, E.: Zitiert auf S. 572. [6]) Pischinger, A.: Zitiert auf S. 565.

Prozeß darstellen, der oft ohne Unterbrechungen weitergeht. Bei vielen Säugetieren hingegen sind in der Sekretion der Drüsen physiologische Ruhepausen eingeschaltet.

Wenn wir die Sekretausstoßung für die Schleimzellen einerseits, für die serösen Zellen andererseits miteinander vergleichen, so tritt als Hauptunterschied die verschiedene Zellintegrität beim Sekretionsvorgang in Erscheinung.

Bei den *Schleimzellen* wölbt sich mit Ausstoßung des fertigen Sekrets die innere Zellumrandung vor, die strukturelle Zellgrenze schwindet. Da die hier entstehenden Produkte außerordentlich empfindlich sind, so daß wir sie auch mit unseren besten Methoden nicht hinreichend konservieren können, läßt sich der Vorgang, soweit er das Zellprotoplasma betrifft, nur schwer beurteilen. Wir können nicht mit Sicherheit entscheiden, ob hier der Schleim durch Protoplasmaporen austritt oder aber die innere Protoplasmaumhüllung sprengt. Die Bildung einer protoplasmatischen Basalzone kann auf dem Zurückdrängen des Protoplasmas durch den quellenden paraplasmatischen Inhalt beruhen. Sie kann aber ebensogut ein basalwärts gerichtetes aktives Zurückziehen des Protoplasmagehäuses über das Sekret hinweg bedeuten.

Bei den *serösen Zellen* sehen wir etwas andere Verhältnisse. Die Integrität der Zellinnenzone ist hier mehr gewahrt. Abgesehen von den zwischen- und binnenzelligen Sekretcapillaren kann hier das Sekret auch am inneren Zellrand übertreten. Unter den Verhältnissen normaler Drüsentätigkeit geht es im Lumen schnell in eine Verflüssigung über und erscheint dann als homogene Masse, die bei Fixierung eine faserige oder körnige Beschaffenheit annehmen kann. Wenn wir aber durch Nervenreizung oder Pilocarpin die Drüse in eine stark gesteigerte Tätigkeit versetzen, können auch Zellgranula im Lumen erscheinen.

Mislawsky und Smirnow[1]) sahen dies in den Speichelröhren nach Reizung des Auticulotemporalis bei durchschnittenem Sympathicus. Desgleichen bei experimenteller Behinderung der Wasserzufuhr in den Lumina der Parotis, wo dann neben echten Granulis auch Kerne zerfallener Drüsenzellen auftraten. Ob das Sekret der serösen Zellen durch intakte innere Zellgrenzen nach Maßgabe der Löslichkeit durchtritt oder ob diese Zellgrenzen dabei ihren Zusammenhang verlieren, kann heute auf Grund histophysiologischer Bilder noch nicht entschieden werden. Die Fixierung dürfte für diese sehr subtilen Verhältnisse keine brauchbaren Resultate liefern. Wenn das Sekret in das Lumen ausgestoßen ist, wird es durch die Ausführsysteme nach dem Mundraum transportiert. Da diese Ausführwege eng sind, so ist eine genügende Verflüssigung, die mit einer Herabsetzung der Reibung einhergeht, eine physiologische Bedingung. Wir dürfen annehmen, daß schon der Druck der nachrückenden Sekretmassen die vorher sezernierten in den Röhren weiter schiebt. Daneben geben uns elastische Fasern und Muskelelemente, welche die Ausführwege vielfach begleiten, einen Hinweis auf aktive contractile Kräfte beim Prozeß des Sekrettransports. Die basalen Zellen des zweireihigen Epithels der groben Ausführgänge sind in diesem Sinne als contractiles Myoepithel aufgefaßt worden.

3. Veränderungen nach Durchschneidung der Nerven, Unterbindung der Ausführungsgänge und Anlegung einer Fistel.

Es ist bekannt, daß beim Hunde nach *Durchschneidung der Chorda* in der Submaxillaris eine ununterbrochene, mehrere Wochen dauernde Speichelsekretion auftritt, die mit einer Verkleinerung des Organs einhergeht. R. Heidenhain[2]),

[1]) Mislawsky, N. A. u. A. E. Smirnow: Zitiert auf S. 584.
[2]) Heidenhain, R.: Zitiert auf S. 566.

der solche Drüsen histologisch untersuchte, fand in ihnen die Halbmonde, die er als Ersatzzellen der Schleimzellen betrachtete, vermehrt, die Schleimzellen vermindert. Er nahm an, daß die Drüse das Aussehen mehr einer tätigen als einer ruhenden Drüse gewinnt. Langley[1]) konnte diese Ansicht nicht bestätigen, sah im Gegenteil die Submaxillaris von Hund und Katze bei der paralytischen Sekretion muköser werden als normal. Es zeigte sich dies nicht in der Größe und dem Verhältnis der beiden Komplexe zueinander, sondern in den Schleimzellen selber, in denen das Protoplasma auf Kosten des Mucigens stark vermindert war und die homogene Außenzone des Tätigkeitsbildes auch in frisch untersuchten Zellen fehlte. Auch die basale Lage des Kernes sprach in diesem Sinne. Die Halbmonde und serösen Alveolen waren kleiner und nicht vermehrt. Maximow[2]) hat diese Verhältnisse an der Submaxillaris und Retrolingualis des Hundes eingehend studiert und kam zu folgenden Resultaten. In der Submaxillaris waren die Schleimzellen verkleinert, es lagen mehr Schleimzellen in einem Gesichtsfeld. Der Kern lag ganz basal und nahm eine intensive gleichmäßige Färbung an, das Zellnetz erschien feiner, seine Maschen verkleinert, die Granula waren spärlich. Im Altmann-Präparat sah man verschwommene netzige Massen von graugelber Farbe, die sich mit Toluidinblau metachromatisch färbten. Im ganzen war hier also das Protoplasma regeneriert, aber nicht so vollkommen, wie es der Norm entspricht. Die Halbmonde waren zuerst vergrößert, später verkleinert, ihre Zellen, anfangs normal, zeigten später eine Abnahme der Granula und einen eckigen, geschrumpften, stark verdichteten Kern. Auch die Stäbchenepithelzellen der Speichelröhren waren verkleinert, ihre Granula lagen wirr durcheinander, zum Teil in der Innenzone, und ließen um den Kern einen hellen Hof frei. Der Kern war geschrumpft und chromatinarm. Spritzte man den Tieren Pilocarpin ein, so wurden die Schleimzellen noch kleiner, in den Halbmonden erschienen Vakuolen, in beiden Zellarten Fetttröpfchen.

In der ersten Periode, der Zerfallsperiode, erhielt man in der Retrolingualis folgende Bilder. Die Schleimzellen erschienen infolge verminderter Fähigkeit der Entleerung und gleichzeitiger, wenn auch herabgesetzter Regeneration der Sekretprodukte, gebläht, groß und rund, mit ganz basal gelegenem kleinen geschrumpften Kern. Der mit Toluidinblau sich metachromatisch färbende Inhalt konnte quellen und zusammenfließen, das Netzwerk schwinden, so daß die Zelle nur mehr einen Sack mit homogenem Inhalt darstellte. In anderen Zellen trat unter Zusammenfließen von Vakuolen ein ähnliches Bild auf, noch andere zeigten eine Verflüssigung von der Peripherie her. In den Halbmonden trat zumeist eine anfangs stürmische Steigerung ihrer Tätigkeit auf, die anhielt, bis ihre Zellen erschöpft waren. Entsprechend waren die Zellen mit Granulis oft exzessiver Größe überladen, die Sekretcapillaren undeutlich. Manche Drüsenzellen lösten sich ab und verfielen der Nekrobiose. In der Sekretionsperiode, die der Zerfallsperiode folgte, waren die noch vorhandenen Schleimzellen teils in passivem Zustand, teil atrophierten sie bis zum völligen Schwund. Die Bildung von Sekretmaterial ging weiter; denn es war in Gestalt netziger oder homogener metachromatisch gefärbter Massen nachzuweisen. In den Zellen waren Vakuolen und Fetttröpfchen vorhanden. Die Zellen der Halbmonde zeigten immer noch Zeichen starker Tätigkeit und eine Überfüllung mit mannigfach geformten Granulis, die mit auf Kosten des atrophierenden Protoplasmas entstanden. Das Sekret, welches ins Lumen übertrat, erschien körnig oder homogen, oft deutlich geschichtet, und nahm bei Färbung mit Safranin-Lichtgrün oder Eisenhämatoxylin-Erythrosin gewöhnlich eine Mischtönung an. Die Ausführungs-

[1]) Langley, J. N.: Zitiert auf S. 553. [2]) Maximow, A.: Zitiert auf S. 564.

gänge zeigten Zeichen einer Atrophie. Die Sekretionsperiode ging allmählich, aber nicht an allen Stellen gleichzeitig, in die atrophische Periode über, in der die Drüsen neben wenigen Resten von Schleimzellen nur mehr die atrophierten Halbmondzellen zeigten. Pilocarpin hatte in diesem Stadium keinen Einfluß mehr, da der zuführende Nervenapparat degeneriert war.

Maximow hat in einem Falle auch die *Ausführungsgänge* der beiden Drüsen *unterbunden* und die histologischen Veränderungen nach 31 Tagen untersucht. In den hochgradig atrophierten Drüsenschläuchen der Submaxillaris war die Zahl der Schleimzellen stark vermindert, die noch vorhandenen waren klein, die Netzmaschen weit, teils leer, teils mit schleimigen, keine Granula enthaltenden Massen erfüllt. Mucin war färberisch nachzuweisen. Die Halbmonde erschienen vielleicht etwas größer als normal, zeigten Reste von Sekretcapillaren, Granula, Fetttröpfchen und vereinzelt Mitosen. Auch die Speichelröhren zeigten Veränderungen, die Strichelung ihrer Epithelien war geschwunden, ein Teil der Zellen grob gekörnt, Fetttröpfchen und Pigment enthaltend. In der Retrolingualis waren nur mehr seröse Zellen ohne Sekretcapillaren vorhanden, das Epithel der Speichelröhren war atrophiert und konnte Fett, Vakuolen und fuchsinophile Granula enthalten. Die hier wiedergegebenen Befunde zeigen neben anderem, daß die funktionelle Bedeutung und Vitalität der serösen und mukösen Komplexe ganz verschieden sein muß und bilden darum eine gute Stützung der Zweisekrettheorie.

In neuerer Zeit haben Scheunert und Trautmann[1]) an Pferden, Schafen und Ziegen die Veränderungen untersucht, die *nach Anlegung einer Fistel* in den Speicheldrüsen auftreten. Die an der Parotis des Pferdes, der Parotis und Submaxillaris von Schaf und Ziege ausgeführten Versuche zeigten zunächst, daß die Drüsen nach Anlegung einer Fistel an Gewicht verloren und keine kompensatorische Hypertrophie der entsprechenden Drüse der nichtoperierten Seite bestand. Während die rötliche Färbung der gesunden Drüsen auf eine normale Durchblutung hinwies, zeigten die Fisteldrüsen ein blasses, wohl auf schlechterer Durchblutung beruhendes Aussehen.

Trotzdem nie eine Stauung des Sekrets bestanden hatte, der Speichel vielmehr ohne Hindernis durch die Fistel abfloß, waren mikroskopisch schwere Veränderungen im Drüsengewebe nachzuweisen. In den Fistelparotiden der Pferde war besonders in der Gegend des Austritts des Ductus parotideus das Bindegewebe gewuchert und der Läppchencharakter geschwunden. Normale Endstücke fehlten, das Lumen der vorhandenen zeigte eine wechselnde Füllung. Die Kerne der Epithelzellen erschienen zum Teil pyknotisch, im Zelleib ließen sich nach Altmann keine Granula mehr nachweisen, die Affinität zu sauren Farben war verlorengegangen. Die mehr zentral gelegenen Herde zeigten eine nur schwache Vermehrung des Bindegewebes, der Läppchencharakter war erhalten, die Läppchen waren aber kleiner, die Drüsenzellen verändert.

Die Fistelparotis der Schafe wies nur eine Bindegewebsvermehrung auf, in der Fistelsubmaxillaris dieser Tiere war eine besondere Affinität der Halbmonde zu basischen und Schleimfarben zu bemerken. Wurde den Tieren auf einer Seite eine Parotisfistel, auf der anderen eine Submaxillarisfistel zugleich angelegt, so zeigten sich die Sekretröhren und Sekretgänge der Parotis stark erweitert, aber leer, die Epithelien der Sekretröhren verändert. In der Submaxillaris trat jetzt eine starke Bindegewebswucherung auf, der Läppchencharakter war verlorengegangen, die Schleimzellen verkleinert, die serösen Zellen zum größten Teil geschwunden. Die Endstücke hatten an Zahl abgenommen, ihr Lumen war nicht

[1]) Scheunert, A. u. A. Trautmann: Zitiert auf S. 565.

mehr rund, sondern vielgestaltig, ihr Epithel verändert. Auch die Sekretgänge zeigten Veränderungen.

Beim Hunde waren an der Parotis ähnliche Veränderungen zu erhalten.

Während beim Schaf nach Anlegung einer Speichelfistel die Parotis am schnellsten mit einer Bindegewebswucherung reagierte, trat diese Veränderung beim Pferd langsamer auf, am langsamsten beim Hunde.

C. Das Pankreas.

I. Allgemeiner Bau.

Die Betrachtung des Pankreas schließt am besten an die Speicheldrüsen an. Schon die Untersuchungen von Langerhans[1]), R. Heidenhain[2]) u. a. haben gezeigt, daß wir in diesem Organ zwei getrennte Komplexe unterscheiden können, einen außersekretorischen fermentbereitenden und die Langerhansschen Inseln. Dem Rahmen dieses Handbuchabschnittes entsprechend sei hier nur der außersekretorische Komplex betrachtet.

Die vergleichende Anatomie lehrt, daß wir uns das Organ aus mehreren, später sich vereinigenden Drüsenmassen entstanden denken müssen. Während noch bei den Fischen ein disseminiertes oder diffuses Pankreas überwiegt und eine kompakte massive Drüsenmasse selten vorkommt, bildet sich bei den Sauropsiden, im allgemeinen in der Gastroduodenalschlinge, ein bandartiger Körper, der eine Lappenbildung zeigen kann.

Die Entstehung der Drüsenmasse aus mehreren getrennten Körpern kommt noch in der Anordnung der Ausführungsgänge bis zu den Säugetieren hinauf zum Ausdruck. Bei den Fischen finden wir einen kurzen Ductus pancreaticus, der neben dem Ductus choledochus mündet und an letzterem haftet oder direkt in ihn übergeht. Bei den Urodelen sehen wir zwei Mündungsstellen, eine vordere, dicht hinter dem Pylorus, und eine hintere, die in wechselnder Beziehung zum Ductus choledochus steht und bei den fertig ausgebildeten Anuren rückgebildet ist. Diesen verschiedenen Beziehungen zum Ductus choledochus begegnen wir auch bei den Reptilien und bei den Vögeln, deren Pankreas, je nach der Vogelart verschieden, 1—3 Ausführungsgänge besitzen kann. Bei den Säugern mündet der Ductus pancreaticus entweder gemeinsam mit dem Ductus choledochus (z. B. beim Schnabeltier und bei den Walen) oder getrennt von letzterem (z. B. beim Ameisenigel, Biber und Kaninchen), oder es finden sich zwei Pankreasgänge, von denen der eine mit dem Ductus choledochus gemeinsam, der andere weiter unten sich öffnet. Beim Seehund hat Tiedemann[3]) einen besonderen Behälter für den Bauchspeichel beschrieben. Beim Menschen können wir neben dem Hauptausführungsgang, dem Ductus Wirsungianus, einen von diesem abzweigenden größeren Nebengang, den Ductus Santorini, unterscheiden, der eine besondere Mündungsstelle hat.

Was die Funktion betrifft, soweit sie grob anatomisch zum Ausdruck kommt, so sei erwähnt, daß die fleischfressenden Schildkröten ein breiteres Pankreas besitzen als die pflanzenfressenden. Das Pankreas stellt in seinem histologischen Bau bei den Säugetieren eine zusammengesetzte tubulöse Drüse dar, deren Endstücke mäßige Erweiterungen zeigen können. An die Endstücke schließen sich die Schaltstücke, die als centroacinäre Zellen in das Innere der Endstücke hineinreichen. Die Schaltstücke gehen direkt in die Ausführungsgänge über, Speichelröhren fehlen.

II. Histophysiologie des Pankreas.

1. Sekretbereitung.

Schon 1856 machte Claude Bernard[4]) an den frischen Drüsenzellen des Kaninchenpankreas die Beobachtung — es war die erste für die Drüsen überhaupt —, daß sie das Sekret in Gestalt einer granulären Vorstufe enthalten. Langerhans[1]), der das Pankreas zahlreicher Wirbeltiere untersuchte, fand dann in den Zellen zwei Zonen, eine Innenzone, die zahlreiche, stark lichtbrechende

[1]) Langerhans, O.: Inaug.-Dissert. Berlin 1869.
[2]) Heidenhain, R.: Zitiert auf S. 566.
[3]) Tiedemann, F.: Dtsch. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 4, S. 403. 1818.
[4]) Bernard, Cl.: Neue Funktionen der Leber als zuckerbereitendes Organ des Menschen und der Tiere. Deutsch von Schwarzenbach. Würzburg 1853; Journ. de la physiol. 1859; Leçons sur les phénomènes de la vie etc. Bd. II. Paris 1879.

Körnchen enthielt, und eine kernhaltige Außenzone von fast homogenem, mattglänzendem Aussehen. Erst durch die Untersuchungen R. HEIDENHAINS[1]) wurde diesen Befunden eine histophysiologische Grundlage gegeben. Durch seine Beobachtung, daß der Gehalt des Sekrets an Ferment mit der Entwicklung der Körnchenzone zunahm, daß Hunde mit permanenter Pankreasfistel, deren Zellen eine fast körnchenfreie Innenzone zeigten, einen fermentarmen Saft sezernierten, war die Bedeutung der Körnchen als Träger des Proferments, als Zymogenkörnchen, festgelegt.

Gehen wir von der Betrachtung der *ruhenden* sekreterfüllten *Drüsenzelle* aus, so hat MICHAELIS[2]) in ihr *supravital* ähnliche Gebilde dargestellt wie in der Submaxillaris. Während auch hier postmortal Körnchen mit allen möglichen Farbstoffen anfärbbar waren, gelang am überlebenden Präparat auf Grund einer besonderen Affinität zu Janusgrün die Darstellung von Fädchen oder Stäbchen. MICHAELIS fand sie im Pankreas von Molch, Igel, Kaninchen, Ratte und Meerschweinchen. Beim Frosch gelang es sogar einmal, sie nach intravenöser Injektion des Farbstoffes darzustellen. Diese Fädchen lagen zum größten Teil in der Außenzone, vorwiegend an den Zellrändern. Durch Umbiegen ihrer Enden konnten sie aber die Gestalt von Ringelchen annehmen und fanden sich dann mehr im Innern der Zelle. Da die Färbung mit Janusgrün-Neutralrot ergab, daß sich die fertigen Sekretkörner rot, die Fädchen stets grün färbten, während die jüngeren Sekretkörnchen und die Ringelchen bald rot, bald grün gefärbt waren, da ferner zwischen den jüngeren Körnchen und den Ringelchen oft Übergänge bestanden, glaubte MICHAELIS entsprechend der Auffassung ALTMANNS, daß die Sekretkörnchen auch hier aus den Fädchen hervorgehen.

Betrachten wir die *frische ungefärbte Zelle* oder ein *Präparat nach Fixierung und Färbung*, so kann man verschiedene Strukturen unterscheiden. Zunächst die protoplasmatische Grundsubstanz, welche die Gestalt eines Netz- oder Gerüstwerks mit Maschen annehmen kann. In den Maschen liegt eine homogene Masse, die hyaline Substanz LANGLEYS. Die Maschen sind in der Außenzone eng, in der Innenzone weiter und umschließen hier in das Hyaloplasma eingebettete, stark lichtbrechende Körnchen, die als Innenzone $^1/_8$—$^1/_6$ des Längendurchmessers der Zelle einnehmen können. Die von diesen Körnchen freigelassene Außenzone ist nicht ganz homogen. Sie zeigt nach vielen Untersuchern eine Streifung, nach einigen auch vereinzelte Körnchen inhalte, bei der Fixierung lassen sich hier Fädchen und die SOLGERschen Basalfilamente darstellen.

Ältere Autoren haben die Zymogenkörnchen ganz oder teilweise für Fetttröpfchen gehalten. Daß solche vereinzelt vorkommen, ist auch von neueren Untersuchern bestätigt worden. Schon KÖLLIKER[3]) fand, daß die Pankreaszelle eine Substanz enthält, die durch Essigsäure gefällt wird und im Überschuß der Säure wieder löslich ist. R. HEIDENHAIN[4]) isolierte die Zellen durch Maceration mit chromsaurem Ammoniak und sah in der Außenzone fädchenartige Gebilde auftreten, die er auch in Alkoholpräparaten vom Hund wiederfand. In Wasser quoll die Außenzone, die Körnchen der Innenzone blaßten ab. Noch schneller trat dies auf Alkalizusatz ein. Verdünnte Säuren erzeugten in der Außenzone dunkelkörnige Niederschläge, die den Unterschied zwischen beiden Zonen verwischten. Eisessig hellte die Zellen auf und ließ den Kern deutlicher hervortreten.

Die Untersuchung des Pankreas im *Hunger* lehrt uns, ganz wie bei den Speicheldrüsen, daß die Zellen hier ihre granulären Vorstufen des Sekrets beibehalten und vielleicht noch aus dem zuführenden Blutstrom ergänzen.

So sind die Zellen vom hungernden Katzenwels nach MACALLUM[5]) mit Körnchen gefüllt, ihr Kern wie im Ruhestadium rund und an der Basis gelegen. Beim Olm finden wir in diesem Zustand eine breite Körnchenzone [OPPEL[6])]. Am Höhlenmolch erhielt hingegen GALEOTTI[7]) ein ganz abweichendes Bild. Hier enthielten die Zellen des länger fastenden Tieres im allgemeinen keine Zymogenkörnchen, nur im Kern und in seiner Nähe waren solche vorhanden.

[1]) HEIDENHAIN, R.: Zitiert auf S. 566.
[2]) MICHAELIS, L.: Zitiert auf S. 556.
[3]) KÖLLIKER, A.: Verhandl. d. physikal.-med. Ges. zu Würzburg Bd. 7. 1857; Handb. d. Gewebelehre d. Menschen. 6. Aufl., Bd. I. Leipzig 1889.
[4]) HEIDENHAIN, R.: Zitiert auf S. 566.
[5]) MACALLUM, A. B.: Proc. of the Canad. Inst. Toronto, N. S. Bd. 2, S. 387. 1884.
[6]) OPPEL, A.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 34, S. 511. 1889.
[7]) GALEOTTI, G.: Internat. Monatsschr. f. Anat. u. Physiol. Bd. 12, S. 440. 1895.

Bei den Säugetieren kann man nach R. Heidenhain, Harris und Gow[1]), ver Eecke[2]) u. a. im Hunger sehr deutlich eine breite Innenzone wahrnehmen. R. Heidenhain sah in den absterbenden Zellen des Hungerpankreas vom Kaninchen die Granula nach innen rücken. Wurden solche Zellen erwärmt, so rückten die Granula in Reihen nach außen, und diese Erscheinung ging bei Abkühlung wieder zurück. Lewaschew[3]) beobachtete, daß im Pankreas des hungernden Hundes der Fermentgehalt schwinden kann, ohne daß gleichzeitig die Körnchen der Innenzone schwinden. Er schloß hieraus mit Recht, daß die Körnchen nur eine Trägersubstanz des Ferments und nicht dieses selber darstellen. Morpurgo[4]) fand, daß die Pankreaszellen sich unter dem Einfluß des Hungerns verkleinern. Dieselbe Beobachtung machte Lasarew[5]) beim Meerschweinchen und betonte, daß sich hier der Zellleib früher und mehr verkleinert als der Zellkern.

Wen Chao Ma[6]) fand im Pankreas des hungernden Meerschweinchens eine reversible Umwandlung der Mitochondrien zu Kugeln und Granula. Watrix[7]) sah bei der hungernden Ratte eine Zunahme der zweikernigen Zellen. Miller[8]) beobachtete bei vitaminfrei ernährten Albinoratten in Pankreas, Magen und Darm eine Umbildung der Mitochondrien in Granula und eine Abnahme dieser Gebilde bis zum völligen Schwund.

Jarotzky[9]) ließ weiße Mäuse hungern oder fütterte sie nur mit Zucker, Talg oder Stärke, d. h. qualitativ unzureichend. Die Pankreaszellen waren bei Zuckerdiät am meisten verkleinert, um etwa 40% bei Talg- oder Stärkediät, und in der Inanition hingegen nur um etwa 20%. Ganz andere Maße zeigten die Kerne in den verschiedenen Versuchsgruppen. Sie waren bei Zuckerdiät weniger verkleinert als bei den Talg- oder Hungertieren und zeigten bei den mit Stärke gefütterten Tieren sogar eine Vergrößerung gegenüber den normal mit Hafer ernährten Kontrollen. Jarotzky schloß aus diesen Befunden, daß die Größe von Kern und Zelleib von ganz verschiedenen Bedingungen abhängen müsse.

Auch bei den niederen Wirbeltieren läßt sich eine Änderung der Zellgröße als Hungereffekt feststellen. Oppel fand die Tubuli beim hungernden Olm größer als im Fütterungszustand, das Drüsenlumen war hier nicht so deutlich. Galeotti sah beim Höhlenmolch im Hungerzustand die Zellen verkleinert.

Etwas andere Bilder zeigt das Pankreas der *winterschlafenden Tiere.*

Eberth und Müller[10]) fanden im Pankreas des Wintersalamanders die Zellen nur zum Teil körnchenhaltig, was wohl auf verschiedene Funktionszustände der einzelnen Zellen hinwies. Die Außenzone erschien hier streifig und enthielt miteinander verschmolzene Fäden und rundliche Körper. Carlier[11]) fand beim winterschlafenden Igel in gleicher Weise als Ausdruck verschiedener Funktionsstadien körnchenhaltige und körnchenfreie Zellen nebeneinander. In den Zellen, welche viele Körnchen enthielten, war der Kern chromatinreich, in den körnchenarmen Zellen hingegen chromatinarm, größer und heller.

Wenden wir uns zu den *Tätigkeitsbildern* der Drüse, so haben wir bei der Sekretion mit Bayliss und Starling zunächst einen humoralen Mechanismus anzunehmen, der darin besteht, daß die Magensäure in der Darmschleimhaut die Bildung eines Sekretins hervorruft, das ins Blut gelangt und ohne Beteiligung der Nerven das Pankreas zur Sekretion anregt. Neben diesem Wege dürfte

[1]) Harris, V. u. W. J. Gow: Journ. of physiol. Bd. 15, S. 349. 1894.
[2]) ver Eecke, A.: Zitiert auf S. 558.
[3]) Lewaschew, S.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 37, S. 32. 1885.
[4]) Morpurgo, zit. nach Oppel. [5]) Lasarew, zit. nach Oppel.
[6]) Wen Chao Ma: Anat. record Bd. 27, S. 47. 1924.
[7]) Watrin, J.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 91, S. 28. 1924.
[8]) Miller, Sh. P.: Anat. record Philadelphia Bd. 23, S. 204. 1922.
[9]) Jarotzky, A. J.: Inaug.-Dissert. Petersburg 1898 u. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 156, H. 3, S. 409. 1899.
[10]) Eberth, W. u. K. Müller: Zeitschr. f. wiss. Zool. Suppl.-Bd. 53, S. 112. 1892.
[11]) Carlier, A.: Journ. of anat. a. physiol. Bd. 27. London 1893; Bd. 30, N. S. Bd. 10. 1896.

aber der in den Nerven laufende nicht zu vernachlässigen sein. Schon R. Heidenhain nahm an, daß wir auch für das Pankreas zwei Arten von Nervenfasern unterscheiden können, sekretorische, welche dem Wasserhaushalt der Zellen vorstehen, und trophische, welche die Bildung fester Substanzen und ihre chemische Umsetzung in den Zellen regulieren. Babkin, Rubaschkin und Ssawitsch[1]) haben gezeigt, daß sich die Sekretion der Drüse auf Nervenreizung und Seifenlösung durch Atropin unterdrücken läßt, während die Sekretion auf Säure hierdurch nicht beeinflußt wird. Dem meisten, was wir über das Bild des tätigen Pankreas wissen, liegt eine Fütterung des Tieres zugrunde. Wir können hier heute noch nicht entscheiden, inwieweit der Nervenmechanismus daran beteiligt ist. Wenn wir die Drüse durch Pilocarpin in Tätigkeit setzen, dürfte dieser Mechanismus allein in Frage kommen. Die Beurteilung der Tätigkeitsbilder der Drüse wird eine verschiedene sein, je nachdem wir die Beteiligung der Kerne an der Sekretbereitung anerkennen oder nicht. Wir haben hier ferner daran zu denken, daß die Drüse verschiedene Fermente liefert, denen histologisch nur eine Trägersubstanz gegenübersteht. Auch muß daran gedacht werden, wie Morelle[2]) zeigte, daß die Zellen eines Pankreas nicht synchron arbeiten.

Kühne und Lea[3]) konnten in ihren berühmten Untersuchungen am dünnen durchsichtigen *Pankreas des lebenden Kaninchens* beobachten, wie die sehr scharf umschriebenen Körnchen der Zellen bei der Tätigkeit lumenwärts rückten, bei langdauernder Sekretion dann kleiner und matter wurden und schließlich verschwanden. Sie sahen auch, wie die Drüsenschläuche bei hungernden und leidenden Tieren eine mehr glattrandige, bei kräftigen und verdauenden eine mehr gekerbte Oberfläche zeigten. Durch Injektion unschädlicher Flüssigkeit in den Ausführungsgang und mäßige Reizung durch Induktionsschläge ließ sich der gekerbte Zustand der Läppchen hervorrufen, während Störung der Blutzufuhr, Abkühlung, stärkere Induktionsschläge und Vergiftung mit Atropin den glattrandigen Zustand erzeugten. Wurden Blutkörperchen oder gefärbte Lösungen in die Ausführungsgänge gespritzt, so gelangten sie in den tätigen Läppchen zwischen die Zellen bis unter die Membrana propria, und man sah dann, wie die Flächen der Zellen sich hinter dem, was durchgetreten war, wieder berührten. Während Blutkörperchen im Lumen schnell gelöst wurden, blieben sie, wenn sie zwischen den Zellen lagen, unverändert, das Sekret konnte also nur an der Zellspitze und nicht an den Seitenflächen der Zelle sezerniert werden (Abb. 154 a u. b).

a b

Abb. 154 a und b. Kaninchen. Pankreas, lebensfrisch. a ruhend, b im tätigen Zustande. (Nach Kühne und Lea.)

[1]) Babkin, B. R., W. J. Rubaschkin u. W. Ssawitsch: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 74, S. 68. 1909.

[2]) Morelle, J.: Bull. de l'acad. belgiques, Cl. des sciences, Bd. 9, S. 139. 1924.

[3]) Kühne, W. u. A. Sh. Lea: Untersuch. d. physiol. Inst. zu Heidelberg Bd. 2. 1882.

Diesen Beobachtungen am lebenden Tier schließen sich zahlreiche Befunde an, die an der *frischen* oder *fixierten Drüse* gewonnen wurden. R. Heidenhain[1]) fand nach der Fütterung im ersten Verdauungsstadium, bis zur 6.—10. Stunde sich erstreckend, eine stärkere Trübung der Innenzone, die sich bis zum völligen Schwinden verkleinerte, während die homogene Außenzone an Breite gewann. Das Wachstum der Außenzone kompensierte aber nicht den Schwund der Innenzone, die Zellen wurden kleiner. Im zweiten Verdauungsstadium, 10—20 Stunden nach der Nahrungsaufnahme, wurde die Innenzone wieder deutlich und wuchs auf Kosten der Außenzone, die Schläuche und Zellen nahmen an Volumen zu, der vorher runde Kern erschien platt und zackig.

Diesen Beobachtungen entsprechen im wesentlichen auch die der anderen Autoren.

Altmann, der das Pankreas der pilocarpinisierten Katze untersuchte, sah nach 2 bis 3 Stunden nur noch Fädchen und kleine bis kleinste Granula im Zellinhalt, die Vorstufen der Zymogenkörner, während die roten größten Granula bis auf wenige geschwunden waren. Mouret[2]) sprach davon, daß sich mit Ausstoßung der Zymogenkörnchen und ihrer Lösung zumeist erst im Lumen im Zellprotoplasma eine fädige präzymogene Substanz bildet, die sich in kleine Granula verwandelt, aus denen dann durch Reifung die Körnchen der Innenzone hervorgehen. Langley[3]), ver Eecke[4]) und Carlier[5]) stellen sich hingegen vor, daß die fertigen Körner direkt aus dem Hyaloplasma entstehen.

Auch bei den *niedrigen Wirbeltieren* sehen wir, wie die Untersuchungen von Macallum am Katzenwels und von Oppel[6]) am Olm zeigen, ein Schwinden des Körncheninhalts bei der Fütterung und eine Abnahme des Zellvolumens. Galeotti[7]) reizte das Pankreas eines gefütterten Höhlenmolchs durch einen mäßigen faradischen Strom und sah, wie dann die Zellen ihre Körnchen entleerten, von denen viele in den Ausführungsgängen sich wiederfanden. Der Zelleib zeigte hier, wohl als Ausdruck einer Entmischung der Inhalte Vakuolen, die oft noch einzelne Zymogenkörnchen enthielten. Eberth und Müller[8]) sahen beim Hecht neben körnchenhaltigen Acinis körnchenfreie. Die Zymogenkörnchen waren sehr groß und färbten sich mit Safranin. Zwischen ihnen lagen andere kleinere oder ebenso große runde Granula, die sich mit Hämatoxylin dunkel färbten und die Vorstufen der reifen Zymogenkörner darstellten.

Jarotzky[9]) hat an Mäusen Untersuchungen darüber angestellt, wie sich das histologische Bild der Pankreaszelle bei *verschiedener Nahrung* verhält. Er stellte fest, daß bei Zucker-, Stärke- und Talgdiät die Körnelung der Zellen geringer war als bei Haferfütterung oder in der Inanition, und vielleicht spricht diese Beobachtung für den vorwiegenden Eiweißcharakter der Trägersubstanzen, die als Zymogenkörner bezeichnet werden. Bei Talg-, Stärke- und Zuckerdiät waren in den Zellen auch Fetttröpfchen vorhanden. Um die Langerhansschen Inseln fanden sich hypertrophierte Lobuli, die namentlich bei Fütterung mit Talg und in der Inanition zahlreiche Körnchen enthielten.

Seitdem Nussbaum[10]) und Gaule[11]) in den Pankreaszellen eigenartige Gebilde nachgewiesen und als *Nebenkerne* bezeichnet hatten, haben sich zahlreiche Forscher mit dieser Frage beschäftigt, und es sind auf Grund der Lage, Färbbarkeit und funktionellen Veränderlichkeit dieser Strukturen wohl alle Deutungsmöglichkeiten erschöpft worden, die überhaupt in Frage kommen können.

[1]) Heidenhain, R.: Zitiert auf S. 566.
[2]) Mouret, J.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 46. 1894; Bd. 47. 1895.
[3]) Langley, W.: Zitiert auf S. 553.
[4]) ver Eecke, A.: Zitiert auf S. 558.
[5]) Carlier, A.: Zitiert auf S. 594.
[6]) Oppel, A.: Zitiert auf S. 593.
[7]) Galeotti, G.: Zitiert auf S. 593.
[8]) Eberth, W. u. K. Müller: Zitiert auf S. 594.
[9]) Jarotzky, A. J.: Zitiert auf S. 594.
[10]) Nussbaum, M.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 13. 1877; Bd. 15. 1878; Bd. 16. 1879; Bd. 21. 1882; Sitzungsber. d. Niederrhein. Ges. f. Natur- u. Heilk. 1881.
[11]) Gaule, J.: Arch. f. Anat. (u. Physiol.) 1880, S. 364.

Während sich diese Nebenkerne nach Nussbaum[1]), Ogata[2]), Platner[3]) u. a. am Sekretionsprozeß beteiligen, haben sie nach anderen Autoren an der Sekretion keinen Anteil. K. Müller[4]) ließ sie aus einer basalen Fädchenzone des Protoplasmas hervorgehen, v. Ebner[5]) erklärte sie für Kunstprodukte, Tschassownikow[6]) für den Ausdruck von Degenerationsprozessen, und Steinhaus[7]) sogar für parasitäre Einschlüsse. Während sie Ogata[2]) und mit ihm Nicolaides und Melissinos[8]), ver Eecke[9]) und Carlier[10]) als ausgewanderte Teile des Kernes betrachteten, Ogata und ver Eecke die Nebenkerne auch an Stelle der beim Sekretionsprozeß zugrunde gehenden Zellkerne treten ließen, hielten wiederum andere Untersucher [Platner[3]), Eberth und Müller[4]), Mouret[11]), Morelle[12])] die Annahme der Entstehung dieser Gebilde aus dem Zellkern nicht für berechtigt. Es muß hier hervorgehoben werden, daß manche Autoren Nebenkerne im Säugerpankreas vermißten oder wenigstens nur als Ausnahme beobachteten. Auch ist die Tatsache von Bedeutung, daß gerade die Autoren, welche die Emigration aus dem Zellkern verneinten, Celloidineinbettung benutzten, während die anderen Autoren mit Paraffineinbettung arbeiteten. Was die Beziehung dieser Nebenkerne zu den verschiedenen Funktionszuständen betrifft, so gab Mouret[11]) an, daß sie beim hungernden Tier selten, bei Freßtieren und nach Pilocarpin häufig auftreten.

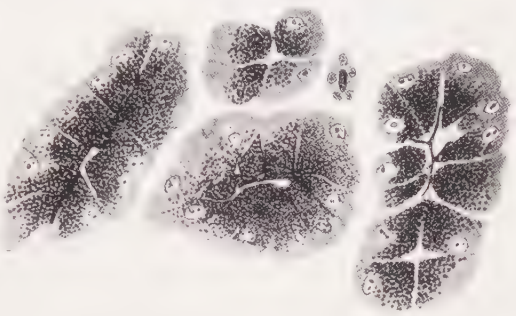


Abb. 155. Pankreas vom hungernden Hund. Zeiß Objektiv E. Ok. 3. (Nach Babkin, Rubaschkin und Ssawitsch: Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 74.)

Abb. 156. Pankreas vom Hund nach Reizung der Nn. vagi. Zeiß Objektiv E. Ok. 3. (Nach Babkin, Rubaschkin und Ssawitsch: Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 74.)

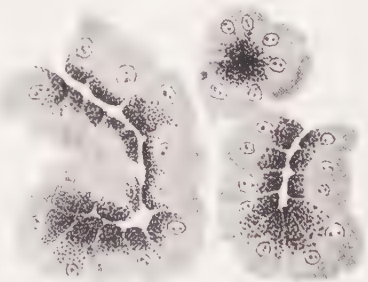


Abb. 157. Pankreas nach Seifensekretion. Zeiß Objektiv E. Ok. 3. (Nach Babkin, Rubaschkin und Ssawitsch: Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 74.)

Babkin, Rubaschkin und Ssawitsch[13]) haben einen wertvollen Beitrag zu der Frage geliefert, ob die beiden Sekretionsmechanismen des Pankreas auch im histologischen Bilde zum Ausdruck kommen und damit gleichzeitig das Problem der Nebenkerne in ein neues Licht gerückt (Abb. 155—157). Die Autoren untersuchten an Hunden den *Einfluß einer Infusion von HCl* und von *Seifen-*

[1]) Nussbaum, M.: Zitiert auf S. 596.
[2]) Ogata, M.: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1883, S. 405.
[3]) Platner, G.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 26, S. 343. 1886.
[4]) Müller, K.: Inaug.-Dissert. Halle 1890.
[5]) v. Ebner, V.: Zitiert auf S. 558.
[6]) Tschassownikow, S.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 67, S. 758. 1906.
[7]) Steinhaus, J.: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 7, S. 365. 1890.
[8]) Nicolaides, R. u. C. Melissinos: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1890, S. 317.
[9]) ver Eecke, A.: Zitiert auf S. 558.
[10]) Carlier, A.: Zitiert auf S. 594.
[11]) Mouret, J.: Zitiert auf S. 596.
[12]) Morelle, J.: Zitiert auf S. 595.
[13]) Babkin, B. R., W. J. Rubaschkin u. W. Ssawitsch: Zitiert auf S. 595.

lösung in den Dünndarm und den Effekt einer *Reizung des Vagus bzw. Sympathicus.* Sekretion von Säure rief die Absonderung eines flüssigen, an Ferment und Eiweiß armen Saftes hervor, die Untersuchung der Zellen zeigte hier nur eine langsame und unbedeutende Körnchenverminderung. Auf Nervenreizung hingegen oder Infusion einer Seifenlösung sezernierten die Tiere eine geringe Menge eines dicken, ferment- und eiweißreichen Saftes. Die Verarmung der Zellen an Zymogenkörnchen war hier sehr deutlich ausgeprägt, und es traten daneben Gebilde auf, welche den Nebenkernen der Autoren entsprechen. In diesem letzteren Falle waren die Körnchen entweder einer Auflösung unterworfen, oder aber sie verwandelten sich zu Körnchengruppen, die mit dem sie umgebenden Protoplasma Beziehungen eingingen. Durch Verschmelzung der Körnchen untereinander und mit dem sie umgebenden Protoplasma entstanden Tropfen, die sich färberisch anders verhielten als die übrigen bekannten Zellinhalte. Durch Zusammenfließen mehrerer solcher Tropfen bildeten sich schließlich größere, welche die Zellperipherie erreichten, die Zellwand durchrissen und ihren Inhalt in die Räume zwischen den Zellen ergossen, worauf an Stelle des Tropfens in der Zelle eine Vakuole zurückblieb. Die Entstehung solcher Gebilde im Zelleib ohne Beteiligung des Zellkerns war immer an die Sekretion eines an festen Bestandteilen, namentlich an Eiweiß reichen Sekrets geknüpft und fiel mit der ersten, die Sekretion eines solchen Saftes erzeugenden Periode der Vagusreizung zusammen.

In jüngster Zeit hat Dolley[1]) den Einfluß von *Secretininjektionen* auf das Pankreas weißer Ratten untersucht und gelangte dabei zu ganz neuen histophysiologischen Befunden. Er fand, daß eine Reizung der Pankreaszellen durch Secretin zunächst die Drüse zur Sekretion anregt, bei längerer Dauer aber hemmend und schließlich erschöpfend wirkt. Die Erschöpfung ist charakterisiert durch Chromatinschwund, Ausstoßung der Zymogenkörner und Unfähigkeit, diese neu zu bilden. Die Hälfte der Acinuszellen enthält zwei Kerne, einen mehr chromophilen propogativen und einen mehr acidophilen somatischen oder Funktionskern. Wirkt Secretin auf die ruhende Zelle ein, so fällt zunächst bei Färbung mit einem Basioxychrom eine starke Basophilie auf, die darauf beruht, daß der basophile Chromidialapparat die acidophilen Zymogengranula überdeckt. Der Chromidialapparat ist identisch mit dem Ergastoplasma Garniers und den Basalfilamenten Solgers, aber von den Mitochondrien verschieden. Er besteht aus einer Substanz, die dem Kernchromatin entspricht und in der Weise entsteht, daß der Kern aus dem Cytoplasma Substanzen aufnimmt, verarbeitet und als Chromidialapparat wieder in das Cytoplasma abgibt. Spritzt man Secretin ein, so tritt zunächst ein hyperchromatisches Stadium mit stärkster Färbbarkeit des Kernes und des Chromidialapparates ein, dem ein zweites Stadium mit Schrumpfung des Kernes und Abnahme der Hyperchromasie folgt. In Zellen mit zwei Kernen zeigt nur der eine Kern (wahrscheinlich der Funktionskern) diese Schrumpfung. Im weiteren Verlauf wird dann der Chromidialapparat bis zum völligen Schwund durch Zymogenkörner ersetzt, die schließlich nur mehr ganz spärlich in der Zelle vorhanden sind, der Kern wird ödematös, in zweikernigen Zellen kann der eine Kern im Stadium der Erschöpfung ganz schwinden, die als Zymogenschwund infolge Erschöpfung der Chromatin- und Chromidialbildung charakterisiert ist. Dolley glaubt aus seinen Untersuchungen schließen zu dürfen, daß die Zellen mit Chromidiolyse und geringer Ansammlung von Zymogengranula nicht als entleerte, sondern intensiv tätige Zellen anzusprechen sind.

[1]) Dolley, D. H.: Americ. journ. of anat. Bd. 35, S. 153. 1925.

2. Sekretausstoßung und Sekrettransport.

Wenden wir uns von der Frage der Sekretbereitung zur Sekretausstoßung und dem Sekrettransport, so kommen auch im Pankreas *Sekretcapillaren* zur Beobachtung. Cajal und Sala[1]) haben sie mit der Golgi-Methode als *zwischenzellige* Kanäle dargestellt, und auch v. Ebner bezeichnet sie als intercellulär. Dogiel[2]), Laserstein[3]) und E. Müller[4]) glauben hingegen, daß auch *binnenzellige* Kanäle vorhanden sind. Nach Laserstein liegen sie beim Frosch nur in der Innenzone, nicht in der Außenzone. Die schon für die Speicheldrüsen ausgesprochene Ansicht, daß es sich in den binnenzelligen Kanälen um den funktionellen Ausdruck einer Sekretion von salzhaltiger Flüssigkeit handelt, findet durch die Untersuchungen von Babkin, Rubaschkin und Ssawitsch[5]) eine Bestätigung. Sie fanden in allen Zellen, bald mehr, bald weniger ausgeprägt, helle Streifen, die sie als Ausdruck einer wechselnden Sekretströmung bezeichneten. Beim Hungertier waren solche Streifen vorhanden, doch wenig ausgeprägt, bei Sekretion eines dickflüssigen, also wasserarmen Sekrets, hervorgerufen durch Nervenreizung, waren die Streifen äußerst spärlich und schwach ausgebildet, wurde hingegen durch Säure die Sekretion eines reichlich fließenden dünnflüssigen Saftes erzeugt, dann war das ganze Zellprotoplasma von solchen Sekretstraßen durchzogen.

Der Vorgang der *Sekretausstoßung* ist auch in den Pankreaszellen an die Lösung der Zymogenkörnchen geknüpft. Diese Lösung findet zum Teil wohl bereits in der Zelle statt, zum größten Teil aber wohl erst im Drüsenlumen. Einige Untersucher finden den Inhalt des Lumens homogen, andere, wie Altmann und Ellenberger-Hofmeister, sahen auch im Lumen Körnchen, die den Charakter der Zymogenkörnchen hatten. Daß bei stürmischer Sekretion, z. B. nach Pilocarpin oder Nervenreizung, solche noch nicht ganz gelöste Zellinhalte im Lumen erscheinen können, ist naheliegend und verständlich. Babkin, Rubaschkin und Ssawitsch finden bei der Sekretion auf Säure Körnchen in den Ausführungsgängen. Bei der Sekretion auf Nervenreizung hingegen besitzt der Inhalt der Ausführungsgänge andere Eigenschaften als die in den Zellen vorhandene Trägersubstanz. Das Sekret nimmt hier bei Färbung mit Eisenhämatoxylin keine Farbe an, ist homogen und gleicht färberisch den mit den Nebenkernen gleichzustellenden Tropfen.

O. Pischinger[6]) konnte in den größeren Ausführungsgängen des Pankreas eine Strichelung und Körnelung der Innenzone nachweisen, die an die Speichelröhren der Speicheldrüsen erinnert und vielleicht auf eine sekretorische Funktion dieser Abschnitte hinweist.

Untersuchungen von Horning[7]) am Pankreas des Meerschweinchens machen es wahrscheinlich, daß neben der Ausscheidung des histophysiologischen Trypsinäquivalents in die Sekretkanälchen der Acini auch eine *innersekretorische* in die Blutgefäße bestehen kann. Horning fand in Schnitten, die er nach Heidenhain färbte, Granula in den den Acini benachbarten Blutgefäßen. Sie waren in den Blutgefäßen nur dann nachweisbar, wenn sie gleichzeitig auch in den Sekretkanälchen nachgewiesen werden konnten.

[1]) Cajal, R. y u. Sala: Terminación des los nervios y tubos glandulares del pancreas de los vertebrados. Barcelona 1891.
[2]) Dogiel, A. S.: Arch. f. Anat. (u. Physiol.) 1893, S. 118.
[3]) Laserstein, S.: Zitiert auf S. 565.
[4]) Müller, E.: Zitiert auf S. 563.
[5]) Babkin, B. R., W. J. Rubaschkin u. W. Ssawitsch: Zitiert auf S. 595.
[6]) Pischinger, O.: Inaug.-Dissert. München 1895.
[7]) Horning, E. S.: Austral. journ. of exp. biol. a. med. science Bd. 2, S. 135. 1925.

Was die Veränderungen des Pankreas nach *Unterbindung der Ausführungsgänge* betrifft [R. Heidenhain[1]), Pawlow[2]), Langendorff[3]), Mankowsky[4]), Tschassownikow[5]) u. a.], so fand Pawlow hier die Acini und Zellen kleiner; die Körnchen der Innenzone schwanden, die Außenzone enthielt Fetttröpfchen, viele Acini verfielen der Atrophie. In den übrigbleibenden Läppchen zeigten die Zellen eine große Außen- und kleine Innenzone, d. h. sie verhielten sich wie nach starker Sekretion. Die Untersuchungen anderer Autoren stimmen mit diesen Befunden im wesentlichen überein.

Tschassownikow, der die Verhältnisse beim Kaninchen untersuchte, beobachtete im Laufe des Anfangsstadiums (in den zwei ersten Wochen nach der Operation) in den Drüsenzellen einen immer mehr zunehmenden Schwund der Körncheninnenzone, Fetttröpfchen, Vakuolen, Nebenkernfiguren und schließlich eine Atrophie, welche mit degenerativen und regressiven Prozessen am Kern einherging. Die Ausführungsgänge dehnten sich infolge der Sekretstauung zunächst aus und zeigten im zweiten Stadium, das bis zum 40. Tage nach der Unterbindung reichte, eine Hyperplasie ihres Epithels und eine starke Wucherung des Bindegewebes. Erst im dritten Stadium, das sich anschloß, verfiel das Epithel der Ausführungsgänge einer Degeneration.

Kyrle[6]) hat an Hunden und Meerschweinchen Untersuchungen über die *Regenerationsfähigkeit* des Pankreas angestellt, indem er Teile des Pankreas in die Milz versenkte und nach eingetretener Vascularisierung in einer zweiten Operation vom Mutterboden trennte. Er konnte an dem in dieser Weise geschädigten Pankreas schon 24 Stunden nach der Operation eine Wucherung der Ausführungsgänge wahrnehmen, deren Epithelzellen sich an den Enden der Sprossen zu zymogenhaltigen Parenchymzellen umwandelten. Gleichzeitig traten in den ursprünglich erhaltenen Parenchymzellen Mitosen auf, die auf einen regeneratorischen Prozeß hinwiesen. Das implantierte Gewebe zeigte ein Zugrundegehen des sekretorischen Parenchymteiles, aber gleichzeitig eine Regeneration dieses Teiles von den stark wuchernden Epithelien der Ausführungsgänge her. Wir dürfen aus diesen Befunden schließen, daß den außersekretorischen Elementen des Pankreas bei erhaltener Blutversorgung eine starke Regenerationsfähigkeit zukommt, und ferner vielleicht, daß auch die Ausführungsgänge eine sekretorische Funktion besitzen, die sie bei der Bildung der Parenchymzellen in bestimmter Weise umgestalten.

D. Der Magen.

I. Der allgemeine Bau des Magens als Ausdruck der Funktion.

Die mehr oder weniger ausgeprägte Erweiterung des Verdauungsrohres zwischen Schlund und Einmündungsstelle des Gallenganges, der Magen, kann bei den Wirbeltieren eine *dreifache Funktion* übernehmen und in seinem Bau zum Ausdruck bringen: die *Funktion als Nahrungsbehälter*, die *mechanische Funktion der Nahrungszerkleinerung* und die *chemische Funktion der Bereitung und Absonderung des Magensaftes*.

Der Wirbeltiermagen in seiner *Eigenschaft als Nahrungsbehälter* steht in engster Beziehung zur Speiseröhre. So stellt die *Speiseröhre bei den Vögeln* ein durch Rings- und Längsmuskulatur gestütztes Rohr dar, das schon im leeren Zustand eine starke Faltenbildung der Schleimhaut zeigt und beim Passieren der Nahrung erheblich gedehnt und erweitert werden kann. Wir verstehen diese Eigenheit des Baues, wenn wir die Nahrungsaufnahme und das Nahrungsbedürfnis dieser Tiere betrachten. Infolge des *Mangels an Zähnen* und *sehr wenig entwickelter Kauvorrichtungen* sind die Vögel auf die Aufnahme einer nur wenig oder gar nicht zerkleinerten, d. h. relativ voluminösen Nahrung angewiesen. Andererseits wird ihr Nahrungsquantum in Anbetracht des sehr regen Stoffwechsels ein hohes sein müssen.

[1]) Heidenhain, R.: Zitiert auf S. 566. [2]) Pawlow, J. P.: Zitiert auf S. 566.
[3]) Langendorff, O.: Arch. f. (Anat. u.) Physiol., Suppl. 1886, S. 269.
[4]) Mankowsky: Inaug.-Dissert. Kiew 1900.
[5]) Tschassownikow, S.: Zitiert auf S. 597.
[6]) Kyrle, J.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 72, S. 141. 1908.

Die Nahrung wird aber bei vielen Arten nur in durch weite Flüge unterbrochenen Perioden aufgenommen, es werden diese Flüge auch ausgeführt, um zu Nahrung zu gelangen. Es ist aus diesen Gründen verständlich, daß diese Tierklasse in der sehr dehnungsfähigen Speiseröhre einen Nahrungsbehälter besitzt, der es ermöglicht, große Nahrungsmengen in Reserve zu speichern und auf diese Weise eine ununterbrochene Verdauung zu gewährleisten. Wir sehen eine solche Ausdehnungsfähigkeit der Speiseröhre besonders bei den Arten, welche von Fischen leben, die sie unzerkleinert herunterschlucken, bei den Reihern und Scharben. Die Ausdehnungsfähigkeit der Speiseröhre kann bei manchen Arten, z. B. den Tauchern, auf einen bestimmten Abschnitt des Rohres lokalisiert sein, es kommt so zur Bildung eines *unechten Kropfes*. Es gibt aber Vögel, bei denen diese funktionelle Differenzierung noch weiter geht und in besonderen ein- oder doppelseitigen Ausbuchtungen des Rohres, dem *echten Kropf*, ihren Ausdruck findet. Wir finden diese echten Kröpfe bei den Tagraubvögeln, bei den Tauben, Hühnern und dem Marabu. Bei den Tagraubvögeln und den Tauben gewinnt der Kropf eine wichtige Bedeutung für die Nestlinge, die dieses Reservoir ständig mit Nahrung anfüllen und auf diese Weise ihren Stoffwechsel ständig in Gang halten.

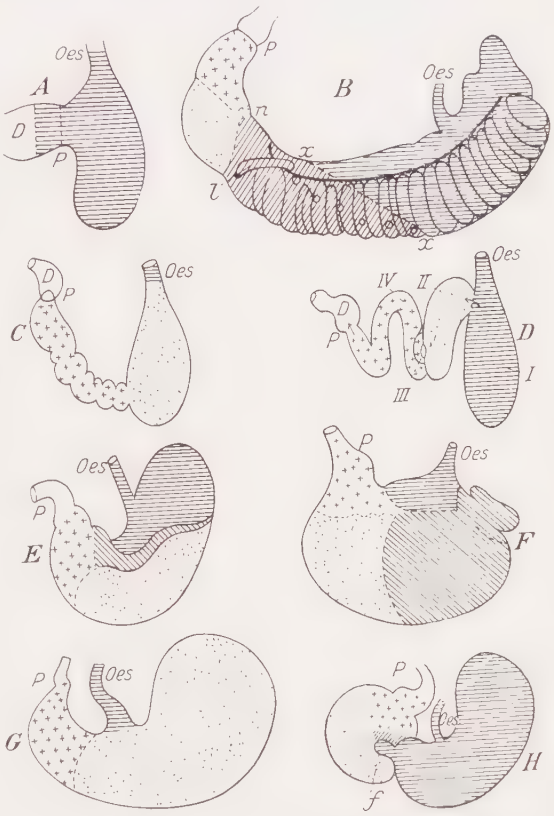


Abb. 158. Schematische Darstellung des Magens verschiedener Säugetiere mit den verschiedenen Regionen. Nach A. Oppel. *A* Ornithorhynchus anatinus, *B* Känguruh (Dorcopsis luctuosa), *C* Zahnwal (Ziphius), *D* Phocaena communis, *E* Pferd, *F* Schwein, *G* Hase, *H* Hamster (Cricetus frumentarius). Die ösophageale, durch ein geschichtetes Epithelium charakterisierte Region ist durch quere, die durch Glandulae cardiacae ausgezeichnete Partie durch schräge Linien angedeutet. Die Zone der Fundusdrüsen ist punktiert und diejenige der Pylorusdrüsen trägt kleine Kreuzchen (+ + +). *D* Duodenum, *Oe* Oesophagus, *P* Pylorus, *I—IV* (in *D*) die vier Magenkammern, *l* (in *B*) lymphoides Gewebe, *x—x* (in *B*) Grenzlinie zwischen der Regio oesophagea und Regio cardiaca, *f* (in *H*) Grenzfalte der Regio oesophagea.

Noch in einer anderen Richtung ist die Dehnungsfähigkeit der Speiseröhre für die Vögel von Bedeutung. Es gibt Arten, darunter Fleisch-, Fisch- und Insektenfresser, welche unverdaute Nahrungsbestandteile, Haare, Knochen, Fischschuppen und Insektenpanzer als *Gewöllballen* wieder durch die Mundhöhle ausstoßen. Durch die Dehnbarkeit der Speiseröhre wird dieser Vorgang erleichtert.

Bei den *Säugetieren* finden wir die Funktion des Magens als Nahrungsspeicher im allgemeinen schon in der Tatsache ausgedrückt, daß die auf voluminösere Nahrung angewiesenen *Pflanzenfresser* einen größeren Magen besitzen als die Fleischfresser. Bei manchen Arten kommt es aber zu Bildungen, welche ausschließlich oder vorwiegend dieser funktionellen Aufgabe dienen. Aus den unteren Abschnitten der Speiseröhre heraus entwickelt sich hier ein *drüsenloser Schlund- oder Vormagen*, der in Kammern oder Aussackungen weiter differenziert sein kann. Auch hier kann als biologisches Moment die *mangelnde Entwicklung der Kaufunktion* in Geltung treten. Wir sehen dies z. B. bei den Walen, wenn wir den Magen der Zahnwale Ziphius und Phocaena miteinander vergleichen, oder das Vorhandensein des Vormagens bei den Zahnlosen, den Faultieren und Schuppentieren, in Betracht ziehen (Abb. 158).

Als weiteres biologisches Moment kommt die Eigenschaft des Tieres als Pflanzenfresser in Betracht. Wir finden einen Vormagen bei Nagern, Huftieren und den pflanzenfressenden Känguruhs. Bei den Nagern können wir direkt beobachten, daß die Entwicklung des Vormagens, eines Nahrungsbehälters, mit dem *Überwiegen des Bedürfnisses nach der relativ voluminöseren Pflanzennahrung* einhergeht. So ist der Vormagen unserer auf gemischte Kost eingestellten Hausmaus weit weniger entwickelt als der der ausschließlich pflanzenfressenden Wühlmaus, und beim pflanzenfressenden Hamster finden wir diesen Magenabschnitt sogar als besondere Kammer vom Verdauungsmagen abgetrennt. Bei den *blutsaugenden Fledermäusen*, Desmodus und Vampyr, stellt der Vormagen ein großes Reservoir für das Blut dar, das diesen Tieren als Nahrung dient.

Eine besondere Ausgestaltung hat dieser Magenabschnitt bei den *Wiederkäuern* erfahren. Wir finden ihn hier in drei Abschnitte getrennt, in Rumen oder Pansen, Reticulum oder Haube, Omasus oder Blättermagen. Die beiden ersten Abschnitte stellen einen Nahrungsbehälter dar, aus dem die Nahrung in den Mundraum wieder emporsteigt, um hier noch einmal der Mundverdauung und Zerkleinerung zu unterliegen. Für diese außerordentliche Ausgestaltung des Wiederkäuermagens als Nahrungsbehälter dürfte, soweit es sich um die wildlebenden Arten handelt, ganz wie bei manchen Vogelarten maßgebend gewesen sein, daß diese Tiere infolge ihrer Lebensweise nicht ständig ihr Nahrungsbedürfnis befriedigen können, da sie von Raubtieren und anderen Feinden beunruhigt und verfolgt, oft große Strecken in der Flucht ohne Nahrungsaufnahme zurücklegen müssen.

Die zweite Funktion, welche am Wirbeltiermagen zum Ausdruck kommen kann, ist die mechanische der *Fortbewegung und Zerkleinerung des Mageninhalts.* Als Organe der Fortbewegung können wir die *Flimmerzellen* betrachten, welche wir im Oesophagus der Amphibien finden. Bei den Batrachiern und Selachiern finden wir das Magenepithel im Fetalleben flimmernd, beim Amphioxus und dem Neunauge erhält sich dieser Zustand zeitlebens. Auch im Magen der Froschlarve finden wir diese Flimmerzellen, und beim ausgewachsenen Frosch sind sie von v. Regéczy[1]), Braun[2]) und Trinkler[3]) beschrieben worden. Bei manchen Wirbeltieren kommt es zu besonderen Bildungen, welche einen Ersatz der Kaufunktion der Mundhöhle und ihrer Aufgabe, die Nahrung mechanisch zu zerkleinern und aufzuschließen, darstellen. Diese Ausgestaltung kann einmal in einer besonderen Entwicklung der *Magenmuskulatur* zum Ausdruck gelangen. Wir sehen dies in dem muskelstarken *Pylorusabschnitt* des Krokodils und in noch ausgeprägterem Maße im Muskelmagen der Vögel, der dem Säugerpylorus entspricht. Hier wird die Nahrung durch eine abwechselnde Kontraktion mächtiger Zwischen- und Hauptmuskeln zerrieben. Wenn wir die verschiedenen Vogelarten betrachten, so finden wir, daß die Entwicklung der Pylorusmuskulatur mit der Art der Nahrung einhergeht, in dem Sinne, daß eine feste und harte Nahrung eine stärkere Entwicklung des Muskelmagens zur Folge hat. Wir finden darum den Muskelmagen der fleischfressenden Tagraubvögel wenig entwickelt und bei den von saftigen Früchten lebenden Organisten rückgebildet. Wir finden ihn andererseits stark entwickelt bei den Körnerfressern und bei vielen Insektenfressern, welchen mit hartem Panzer bewehrte Insekten als Nahrung dienen. Wie weit diese Differenzierung gehen kann, zeigt uns ein Vergleich dieses Magenabschnitts beim Wespenbussard und Mäusebussard. Bei ersterem ist es infolge einer Anpassung an die festere Insektennahrung zu einer stärkeren Ausgestaltung der Pylorusmuskulatur gekommen.

Roux[4]) hat an Gänsen gezeigt, daß durch Fütterung mit weicher Nahrung das Gewicht der Muskulatur des Muskelmagens auf $^1/_4$—$^1/_6$ des Gewichts zurückgehen kann, das mit normaler Körnernahrung gefütterte Gänse im gleichen Lebensalter zeigen.

Was die Säugetiere betrifft, so finden wir bei den Zahnarmen eine im gleichen Sinne zu deutende Ausgestaltung der Magenmuskulatur.

Die mechanische Aufgabe des Magens kann ferner in der mehr oder weniger ausgesprochenen *Verhornung der Mageninnenfläche* zum Ausdruck kommen. So sehen wir bei der Seeschildkröte eine Verhornung des Schlundepithels, bei den Vögeln kommt es im Epithel des Muskelmagens zur Sekretion eines komplizierten Eiweißkörpers, des Koilins [Hofmann und Pregl[5])], der durch Erstarrung eine Hornschicht bildet, Reibeplatten, zwischen denen der Mageninhalt mechanisch zerkleinert wird. Wie weit auch hier die Anpassung an die Nahrung geht, erhellt wiederum aus den Untersuchungen von Roux[4]) an Gänsen. Während bei den Körnergänsen die Hornschicht von dem unterliegenden Mutterboden, dem Drüsen-

[1]) v. Regéczy, E. N.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 18. 1880.

[2]) Braun, M.: Zool. Anz. Bd. 3, S. 568. 1880.

[3]) Trinkler, N.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 24, S. 174. 1885 u. Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1883, S. 21.

[4]) Roux, W.: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 21, S. 460. 1906.

[5]) Hofmann, K. B. u. F. Pregl: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 52, S. 448. 1907.

epithel, meist nicht abziehbar war, gelang dies leicht bei den Fleisch-, Brei- und Nudelgänsen. Es war aber nicht nur die Qualität der Hornschicht verändert, bei den Brei- und Nudelgänsen war ihre Flächenausdehnung auch eine geringere.

Eine besondere mechanisch zu deutende Funktion beobachten wir im Pylorus vom Schlangenhalsvogel. Hier bildet sich ein Besatz von haarähnlichen Fortsätzen, der für die Nahrung als Reuse wirkt [Garrod[1])].

Auch bei den Säugetieren können wir eine Verhornung der Mageninnenfläche beobachten, die auf ein mechanisches Moment hinweist. So finden wir bei den Zahnarmen spitze Hornzähne im Pylorusteil, im Magen der Wiederkäuer verhornte Papillen im Pansen und krallenförmige Papillen in der Schlundrinne.

Es gibt eine Reihe von Wirbeltieren, welche die mechanische Aufgabe der Nahrungszerkleinerung im Magen durch *Aufnahme von Sand und Steinchen* unterstützen und verstärken. Wir sehen dies bei den Krokodilen und bei vielen Vogelarten. Bei der Krähe wurde direkt festgestellt, daß bei der festeren pflanzlichen Kost mehr Steinchen aufgenommen werden, als bei der weicheren Fleischkost. Bei Phocaena fand man große Mengen Sand im Vormagen, und im Kaumagen der Zahnarmen Sand und Steinchen.

Die dritte und wichtigste Aufgabe des Magens, welche ihm im eigentlichen sein Gepräge verleiht, ist die *chemisch-fermentative*. Daß diese an die Magendrüsen gebundene Funktion nicht unbedingt lebenswichtig ist, ersehen wir zunächst daraus, daß ein eigentlicher Drüsenmagen manchen Wirbeltieren fehlt. So fehlen die Magendrüsen manchen Fischen, dem Amphioxus, den Cyclostomen, Holocephalen, Dipnoern und gewissen Teleostiern. Sie fehlen auch den Kloakentieren. In diesen Fällen dürften die Drüsen des Darmes normalphysiologisch die Verdauungsaufgabe des Magens übernommen haben. Daß diese Aufgabe auch dann nicht unentbehrlich ist, wenn wir einen Drüsenmagen finden, geht aus Operationen an Hunden und der Magenresektion am Menschen hervor.

Bei der Betrachtung des Drüsenmagens und seiner Ausgestaltung in der Wirbeltierreihe müssen wir auf den *feineren Bau* näher eingehen. Wir können im Drüsenmagen ganz allgemein ein *Oberflächenepithel* unterscheiden, das sich aus einer besonderen Art von Schleimzellen zusammensetzt. Durch Einsenkung dieses Epithels dürfen wir uns die eigentlichen Magendrüsen entstanden denken, die mit Zellen verschiedenen Charakters ausgekleidet sind und verschiedene Form haben. Ihre Verteilung auf die gesamte Fläche der Magenschleimhaut läßt bestimmte Regionen oder Zonen entstehen, die nebeneinander liegen und ziemlich scharf voneinander getrennt sind. Wir können als solche Zonen unterscheiden:

die *Cardiazone*, die aus kurzen tubulösen Drüsen besteht, welche sich gleich am Drüsenhalse spalten und am Grunde nur wenig aufgeknäuelt sind;

die *Funduszone*, aus einfachen oder zusammengesetzten tubulösen Drüsen, an denen wir Hals, Körper und Grund unterscheiden können;

die *Intermediär-* oder *Zwischenzone*, von Ellenberger bei Säugetieren, von Aschoff[2]) beim Menschen festgestellt;

schließlich die *Pyloruszone*, die sich aus alveotubulösen, erst am Grunde sich teilenden Drüsen zusammensetzt.

Bei den Walen besteht nach Takata[3]) der Magen aus 3 Abschnitten, einem drüsenlosen Vormagen und zwei Drüsenmägen, von denen der erste der Fundusregion, der zweite, mehrkammerige, der Pylorusregion entspricht.

Betrachten wir den Drüsenmagen vom Standpunkt der Funktion aus, so kommt hier das *Prinzip der Vergrößerung der sezernierenden Fläche* in der Gesamtgröße des Magens nicht einfach zum Ausdruck; denn die Innenfläche des Magens ist nicht immer ganz mit sezernierendem Epithel ausgekleidet. Maß-

[1]) Garrod, A. H.: Proc. of the zool. soc. Bd. 3, S. 679. 1878.
[2]) Aschoff, L.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 201, S. 67. 1923.
[3]) Takata, M.: Japan. journ. of med. sciences, Transact. II: Biochemistry, Bd. 1, S. 11. 1925.

gebend für die Ausgestaltung der sezernierenden Fläche ist hier der *Eiweißgehalt und die Verdaulichkeit der Nahrung.*

Bei den Säugetieren ist der Magen quergestellt, weil durch diese Lage hier für das Organ am besten Platz geschaffen ist. Bei den Schlangen und schlangenähnlichen Sauriern, welche riesige Mengen unzerkleinerter Nahrung verdauen müssen, stellt der Magen ein langes, schlankes Rohr dar, das in der Längsrichtung des Körpers liegt. Durch die Länge des Organs wird die Verweildauer der Nahrung größer, die Einwirkungsdauer der Verdauungsfermente verlängert und damit die Wirkung der Fermente intensiver. Ein gutes Beispiel für den Ausdruck der Funktion ist der Drüsenmagen der Vögel. Hier ist dieser Magenabschnitt bei den Arten, welche größere und schwerer verdauliche Mengen Eiweiß zu sich nehmen, im allgemeinen größer. Einen großen Drüsenmagen besitzen die Papageien und Strauße und die Arten, welche Fische, Amphibien und Reptilien ganz verschlingen, wie die Störche und Sturmvögel. Daß aber Momente eine Rolle spielen, die uns nicht bekannt sind, sehen wir beim Eisvogel. Auch dieser Vogel ist ein Fischfresser, trotzdem finden wir seinen Drüsenmagen rudimentär. Schepelmann[1]) hat durch Fütterungsversuche an Gänsen zeigen können, daß die Ausgestaltung der sezernierenden Fläche mit der Art der Ernährung in engster Beziehung steht. Er konnte bei Nudelgänsen ein stärkeres Wachstum der Drüsen beobachten, und diese Drüsenhypertrophie war bei Fleischgänsen noch auffallender. Mit der Zunahme des der Verdauung unterworfenen Eiweißquantums wurde der Magen auf eine reichlichere Pepsinbildung eingestellt.

Ein gutes Beispiel für die Anpassung der sezernierenden Fläche an die Nahrung bietet auch der Magen der Fledermäuse. So fand Fischer[2]) bei Vespertilio murinus die Magenschleimhaut im Säuglingsalter oral und caudal gleichstark entwickelt, während beim ausgewachsenen Tier infolge der Verdauung in Hängelage die Schleimhaut an der oralen Magenseite hypertrophisch wird, caudal hingegen auf dem Säuglingsstadium stehen bleibt. Der dauernde funktionelle Reiz der Nahrung erklärt hier auch die starke Entwicklung der Kardiamuskulatur.

Betrachten wir die vom Drüsenmagen gelieferten Sekretionsprodukte, so finden wir hier neben Schleim und einem komplizierten Eiweißkörper, dem Nucleoproteid, Salzsäure und Fermente. An Fermenten unterscheiden wir ein diastatisches, die Amylase, ein proteolytisches, das Pepsin, ferner das Labferment und das fettspaltende Steapsin.

Der Histophysiologie erwächst die Aufgabe, diese im Magen gebildeten *Verdauungsfermente und die Magensäure auf die verschiedenen Drüsen und ihre Zellarten näher zu lokalisieren*, eine Aufgabe, die heute noch keineswegs als gelöst betrachtet werden kann.

Beginnen wir mit den *Fischen*, so wissen wir aus zahlreichen Untersuchungen, daß ihre Magenschleimhaut ein Ferment produziert, das auch in alkalischer Lösung Eiweiß verdaut und darum von einigen als ein tryptisches angesehen wird. Bei einigen Fischen ist auch ein diastatisches Ferment nachgewiesen worden. Was die Magensäure betrifft, so scheint hier neben Salzsäure auch organische Säure vorzukommen. Histologisch gliedert sich der Fischmagen in eine Pylorus- und eine Fundusregion. Die Drüsen des Pylorus, von Edinger[3]) als Magenschleimdrüsen bezeichnet, kommen allen Selachiern, Ganoiden und einigen Teleostiern zu. Der Fundus scheint nur eine Zellart, die Labdrüsen, zu enthalten, denen wir die Bildung der Magensäure und des proteolytischen bzw. diastatischen Ferments zuschreiben können.

[1]) Schepelmann, E.: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 21, S. 500. 1906.
[2]) Fischer, H.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 129, S. 113. 1909.
[3]) Edinger, L.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 13, S. 651. 1877.

Für die *Amphibien* sind die Verhältnisse besonders eingehend am Frosch studiert worden. Wir haben hier auch die Oesophagusdrüsenzellen zu berücksichtigen, die, wie Swiecicki[1]) zuerst fand, Pepsin bilden, von Partsch[2]) mit den Hauptzellen des Säugermagens identifiziert wurden, nach Oppel hingegen eine besondere Zellart darstellen. Im Magen selber können wir eine Fundus- und eine Pylorusregion unterscheiden. Die Drüsen des Fundus enthalten zwei Zellarten, die Drüsengrundzellen und die Drüsenhalszellen.

Während R. Heidenhain, Swiecicki[1]), Glinsky[3]), Trinkler[4]) u. a. die Grundzellen mit den Belegzellen des Säugermagens identifizieren, hält Oppel diese Schlußfolgerung für nicht berechtigt und spricht von einer undifferenzierten Zellart. Langley[5]), der den Nachweis führte, daß diese Zellart neben Pepsin auch Salzsäure bildet, nennt sie oxyntic Glands = sauer machende Zellen.

Die von Partsch[2]) entdeckten Pyloruszellen geben der Pylorusregion ihr Gepräge. Nach Langley[5]) sind diese Zellen keine Pepsinbildner, sondern reine Schleimzellen. Oppel spricht ihnen hingegen den Schleimzellencharakter ab und hält sie für eine besondere Zellart.

Bei den *Reptilien* finden wir ähnliche Verhältnisse. Kahle[6]), der den Magen der Landschildkröte untersuchte, stellte hier zunächst eine Übergangszone zwischen Oesophagus und Fundus fest, die Oesophaguszellen und Funduszellen nebeneinander enthält. Diese Zone geht in die Fundusregion über, deren Drüsen zwei Zellarten, helle und dunkle Zellen, zeigen. Auch hier ist die Pylorusregion durch eine besondere Zellart charakterisiert.

Im Magen vom Alligator findet Staley[7]) Belegzellen im Fundus und vereinzelt in der Pylorus- und Kardiaregion, daneben gekörnte Zellen, die den Hauptzellen entsprechen dürften.

Bei den *Vögeln* gewinnt die Speiseröhre für die Verdauung eine besondere Bedeutung. Ihre Drüsen, die, wo vorhanden, sehr verschieden verteilt sind, enthalten nach Barthels[8]) bei manchen Arten, z. B. Waldschnepfe, Möven, Grünspecht, Sperling, Tagraubvögel, Randzellenkomplexe, die eine Aufgabe bei der Verdauung besitzen dürften. Eine wichtige Rolle spielt der echte Kropf. Schon Spallanzani[9]) war es bekannt, daß hier das Futter aufgeweicht wird. Hunter[10]) beobachtete als erster bei Tauben beiderlei Geschlechts während der Brutzeit, daß ihr Kropf einige Tage vor dem Ausschlüpfen der Jungen eine bröcklige, milchähnliche Masse, die Kropfmilch, bildet. Es handelt sich um verfettete abgestoßene Epithelzellen, die den Jungen in den ersten Tagen als Nahrung dienen. Auch im echten Kropf der Vögel können streckenweise Drüsen vorhanden sein. Was ihre Bedeutung betrifft, so könnten sie die Träger eines diastatischen Ferments sein, das von Forster[11]), Langendorff[12]) und Fischer und Niebel[13]) nachgewiesen wurde. Shaw[14]) und Teller und Schwarz[15]) konnten

[1]) v. Swiecicki, H.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 13, S. 444. 1876.
[2]) Partsch, K.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 14, S. 179. 1877.
[3]) Glinsky, A.: Zentralbl. f. d. med. Wiss. Bd. 13. 1883.
[4]) Trinkler, N.: Zitiert auf S. 602. [5]) Langley, J. N.: Zitiert auf S. 553.
[6]) Kahle, H.: Zitiert auf S. 551.
[7]) Staley, F. H.: Journ. of morphol. Bd. 40, S. 169. 1925.
[8]) Barthels, Ph.: Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd. 59, S. 655. 1895.
[9]) Spallanzini, L.: Expériences sur la digestion etc. Genève 1783.
[10]) Hunter, J.: Observations on certain parts of anim. Oecon. London 1786.
[11]) Forster: Zeitschr. f. Tiermed. Bd. 3, S. 90. 1876.
[12]) Langendorff, O.: Zitiert auf S. 600.
[13]) Fischer, E. u. W. Niebel: Sitzungsber. d. preuß. Akad. d. Wiss. Bd. 5, S. 73. 1896.
[14]) Shaw: Americ. journ. of physiol. Bd. 31, S. 439. 1913.
[15]) Teller, H. u. C. Schwarz: Fermentforschung Bd. 7, S. 254. 1924.

hingegen keine Amylase nachweisen. Letztere führen das Auftreten des Ferments auf die Nahrungsmitteldiastase zurück. Teichmann[1]) und Klug[2]) haben das Vorhandensein von Pepsin im Vogelkropf feststellen können, glauben aber mit Recht, daß das Ferment aus dem Magen hierher gelangt ist, dafür spricht auch die Beobachtung Teichmanns, daß sich freie Salzsäure im Kropf findet.

Southall[3]) konnte im Taubenmagen Amylase nachweisen. Es dürfte sich um übergetretenen Pankreassaft handeln, da der Muskelmagen, wie ich feststellte, *keinen Pylorusreflex besitzt* und wir in ihm bekanntlich Galle finden. Wenn wir mit Scheunert annehmen, daß normalphysiologisch der Magensaft in den Kropf aufsteigt, so verstehen wir die wichtige Rolle dieser Bildung im Verdauungsvorgang und die Beobachtung Tiedemanns[4]) über die anatomisch ausgeprägte Wechselbeziehung zwischen Kropfentwicklung und Größe des Drüsenmagens. Betrachten wir den Drüsenmagen der Vögel, so war schon älteren Untersuchern bekannt, daß seine Drüsenzellen Belegzellencharakter besitzen. Ich[5]) habe auf Grund von Beobachtungen, die weiter unten näher besprochen werden sollen, feststellen können, daß die Zellen des Vogeldrüsenmagens Doppelcharakter besitzen, in ihrem basalen Teile den Hauptzellen, in ihrem lumenseitigen den Belegzellen der Säuger entsprechen.

Dieser Doppelcharakter der Zellen stimmt mit ihrer Doppelfunktion, Bildung von Pepsin und Salzsäure, überein.

Stannius[6]) hat bei manchen Vogelarten, besonders bei Raub-, Sumpf- und Schwimmvögeln, einen besonderen Pylorusmagen beobachtet. Die Bedeutung dieses Magenabschnitts, der sich meist bei Fleischfressern findet, ist unbekannt. Vielleicht handelt es sich um ein resorptives Organ.

Wenden wir uns zu den *Säugetieren*, so ist hier eine besondere Schleimhautzone als *Kardiazone* abgegrenzt worden. Diese von Ellenberger[7]), Greenwood[8]), Brade[9]), Edelmann[10]), Haane[11]), Fröhlich[12]), Mönnig[13]), Hopffe[14]), Trautmann[15]) und Barthol[16]) beschriebene Region enthält Zellen besonderen Charakters, fehlt den fleischfressenden Walen und nach Haane auch dem Pferd. Sie ist am mächtigsten entwickelt beim Schwein und auch bei Hamster, Maus, Ratte, Insektivoren, Raubbeutlern, Affe und Mensch vorhanden. Bei den Wiederkäuern liegt sie an der Psaltermagengrenze, bei Hund und Katze ist sie sehr klein. Belegzellen können in dieser Zone vorhanden sein, doch ist die Bildung von Salzsäure nicht erwiesen. Was die Aufgabe dieser Drüsenregion betrifft, so wurde von Ellenberger[7]) und Haane[11]) auf Grund des Nachweises einer

[1]) Teichmann, M.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 34, S. 235. 1889.
[2]) Klug, F.: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 5, S. 131. 1891.
[3]) Southall: Journ. of anat. Bd. 23, S. 452. 1889.
[4]) Tiedemann, F.: Anatomie und Naturgeschichte der Vögel. Heidelberg 1810.
[5]) Groebbels, F.: Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 47 u. Zeitschr. f. Biol. Bd. 80, S. 1. 1924.
[6]) Stannius, F. H.: Siebolds Lehrb. d. vergleich. Anat., 2. Teil. Berlin 1846.
[7]) Ellenberger, W: Handb. d. vergleich. Histol. u. Physiol. d. Haussäugetiere. Bd. I. Berlin 1884. — Ellenberger, W. u. W. Hofmeister: Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 2. 1885 u. Ber. üb. d. Veterinärwesen im Königreich Sachsen 1885.
[8]) Greenwood, M.: Journ. of physiol. Bd. 5, S. 195. 1885.
[9]) Brade: Ber. üb. d. Veterinärwesen im Königreich Sachsen 1883.
[10]) Edelmann, J.: Inaug.-Dissert. Rostock 1889.
[11]) Haane, Gunnar: Arch. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 13. 1905.
[12]) Fröhlich: Inaug.-Dissert. Leipzig 1907.
[13]) Mönnig: Inaug.-Dissert. Zürich 1909.
[14]) Hopffe: Arch. f. Anat. (u. Physiol.) 1910.
[15]) Trautmann u. Barthol: Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 43. 1917.
[16]) Barthol: Inaug.-Dissert. Leipzig 1914.

Amylase in den Drüsenzellen angenommen, daß sie der Verstärkung der schon in der Mundhöhle einsetzenden Kohlenhydratverdauung dienen könne. Neuere Untersuchungen von ELLENBERGER und TRAUTMANN[1]) am Schwein sprechen hingegen dafür, daß das von den Drüsen dieser Region abgesonderte Sekret eine vorwiegend antiseptische Eigenschaft besitzt. Der von TRAUTMANN geführte Nachweis, daß beim Schwein das cytoblastische Gewebe in der Kardiaregion außerordentlich stark entwickelt ist (Abb. 159), legt den Gedanken einer Schutzvorrichtung gegen schädliche Nahrungsstoffe, z. B. Bakterien, bei diesem Omnivoren sehr nahe. Nach TRAUTMANN[1]) entwickelt sich die Kardiaregion bei dieser Tierart 14 Tage nach der Geburt und zeigt bis zur 8. Woche eine starke Zunahme.

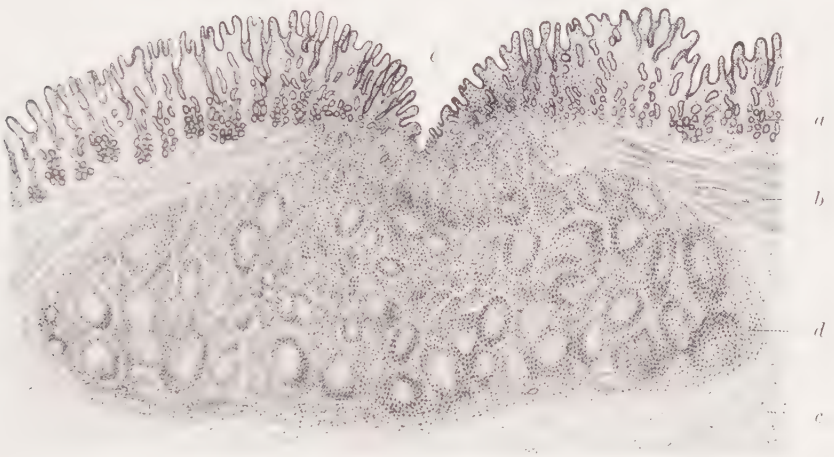


Abb. 159. Schnitt durch einen Lymphkrater aus der Kardiadrüsenzone eines erwachsenen Schweines. Leitz Objektiv 1. Ok. 3. *a* Kardiadrüsen in der Schleimhaut. *b* Muscularis mucosae. *c* Submucosa. *d* Cytoblastisches Gewebe. *e* Kraterförmige Einsenkung in der Schleimhaut. (Nach TRAUTMANN.)

Die beiden ersten drüsenlosen Abschnitte des *Wiederkäuermagens*, Pansen und Haube, sind Behälter, in denen die durch den Mundspeichel bewirkte Kohlenhydratverdauung weiter geht und die Celluloseschüllen der Nahrung durch Gärung unter dem Einfluß von Bakterien dem Angriff der Fermente aufgeschlossen werden. Auf diese amylolytische Periode der Verdauung folgt die proteolytische, indem der in die Mundhöhle emporgestiegene Nahrungsbrei bei geschlossener Schlundrinne durch den Omasus in den Labmagen gelangt und hier der Eiweißverdauung unterliegt. Auf die Kardiazone folgt die breite Funduszone, die erst bei Beschreibung der histophysiologischen Verhältnisse näher betrachtet werden soll. An diese Zone schließt sich die *Zwischen-* oder *Intermediärzone*, nach ELLENBERGER durch „Nebenzellen" charakterisiert, die nach ihm und ASCHOFF[2]) mit den Hauptzellen des Fundus nicht identisch sind. Am Magenausgang finden wir die *Pyloruszone*, deren Drüsenzellen weder Schleimzellen- noch Hauptzellencharakter besitzen und nach SCHIEFFERDECKER[3]), THANHOFER[4]), SCHENK[5]),

[1]) TRAUTMANN, A.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 211, S. 440. 1926; Anat. Anz. Bd. 60, S. 321, 369. 1925/26.
[2]) ASCHOFF, L.: Zitiert auf S. 603. [3]) SCHIEFFERDECKER, P.: Zitiert auf S. 558.
[4]) v. THANHOFER, L.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 8. 1874.
[5]) SCHENK, S. L.: Grundriß der normalen Histologie. 2. Aufl. Wien u. Leipzig 1891.

Deimler[1]), Paschkis und Orator[2]), Lehner[3]) mit den Zellen der Brunnerschen Drüsen identisch sind.

Nach Trautmann[4]) bestehen aber zwischen beiden Zellarten färberische Unterschiede. In den Pylorusdrüsen ist der durch Essigsäure verursachte Niederschlag stärker lichtbrechend als in den Brunner-Drüsen. Auch das Verhalten der Granula in beiden Drüsenarten spricht nicht für eine Identität.

Schließlich seien noch die Nussbaumschen Zellen erwähnt, die Nussbaum[5]) bei Hund, Katze und Mensch fand, eine Zellart für sich, die sich färberisch von den Belegzellen unterscheidet. Ferner die Stöhrschen Zellen, die Stöhr[6]) beim Hunde beschrieb und Trautmann[4]) im Pylorus und Duodenum fand. Hamburger[7]) hat beide Zellarten nebeneinander beobachtet, es handelt sich also um zwei verschiedene Formen, über deren funktionelle Bedeutung wir bis heute nichts aussagen können.

II. Histophysiologie des Magens.

Die histophysiologische Betrachtung des Magens, insonderheit der Magenschleimhaut, hat die im Rahmen des Betriebs- und des Baustoffwechsels zu deutenden Vorgänge zu berücksichtigen und voneinander zu trennen. Die formal-optischen Erscheinungen an den Drüsenzellen, die wir unter den verschiedenen Bedingungen beobachten und bildlich miteinander vergleichen, können Vorgänge der Resorption oder der Sekretion ausdrücken.

1. Betriebsstoffe.

Daß der Magen als *resorptives Organ* in Frage kommen kann, ist bekannt. Wir wissen, daß im Magen der Säuger gelöste Salze, Pepton und Traubenzucker resorbiert werden können.

Arnold fand in Fütterungsversuchen an Fröschen, daß das Oberflächenepithel basische Farbstoffe granulär speichert. Fuld[8]), der nach Pawlow einen großen Magen mit Magenblindsack herstellte, fand nach Einführung von Neutralrot in den großen Magen eine Ausscheidung des Farbstoffes durch den Saft des Magenblindsacks. Finkelstein[9]) konnte dasselbe bei subcutaner Farbstoffinjektion für Neutralrot, nicht aber für Eosin, Kongorot, Indigocarmin und einige andere Farbstoffe feststellen.

Eine histophysiologische Bedeutung gewinnt zunächst die Resorption des *Fettes*. Aus den Untersuchungen von Redeke[10]) und van Herwerden[11]) geht hervor, daß im Magen von Selachiern und Teleostiern eine Fettresorption stattfindet und auch histologisch nachweisbar wird. Man findet hier das Fett nicht nur im Oberflächenepithel, auch in der Submucosa und Muscularis, vor allem in den Lymphgefäßen. Das Fehlen solcher mit Fettfärbung darstellbarer Inhalte beim hungernden Tier beweist, daß dieses Fett erst bei der Verdauung

[1]) Deimler: Inaug.-Dissert. Zürich 1904.

[2]) Paschkis, K. u. V. Orator: Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 1: Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 67, S. 494. 1923.

[3]) Lehner, J.: Wiener klin. Wochenschr. Jg. 36, S. 292. 1923.

[4]) Trautmann, A.: Inaug.-Dissert. Zürich 1908; Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 76, S. 288. 1910.

[5]) Nussbaum, M.: Zitiert auf S. 596. [6]) Stöhr, Ph.: Zitiert auf S. 558.

[7]) Hamburger, K.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 34, S. 225. 1889.

[8]) Fuld: Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 43 (Briefkasten).

[9]) Finkelstein, R.: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 30, S. 299. 1922.

[10]) Redeke, H. C.: Anat. Anz. Bd. 17, S. 146. 1900.

[11]) van Herwerden, M. A.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 56, S. 453. 1908.

aus der Nahrung aufgenommen wird. Es scheint auch, daß die Fische eine Lipase besitzen, welche das Fett bei der Resorption in seine Komponenten spaltet. Ähnliche Beobachtungen können wir am Säugermagen machen, wenn wir ganz junge Tiere in der Periode des Saugens untersuchen.

So nehmen die Oberflächenepithelien nach Kölliker[1]) bei saugenden Hunden und Katzen das Milchfett auf, und Ogneff[2]) findet, daß das Fett, wenn das Epithel zu funktionieren anfängt, in den Intercellularlücken nachweisbar wird. An dem mit Milch gefüllten Magen junger Mäuse kann man sich von dem Übertritt des Fettes in das Oberflächenepithel leicht überzeugen.

J. und S. Bondi[3]) konnten bei Fütterung von Butter und Speck im Epithel und den Drüsen nur vereinzelte Fettkörnchen nachweisen, Arnold fand bei Fütterung von Seife und Ölen im Epithel und den Drüsen ziemlich reichliche Fettablagerung.

Als zweiten Betriebsstoff finden wir in der Magenschleimhaut das *Glykogen*. Diese gut charakterisierte Substanz kann hier aus dem Traubenzucker des Blutes oder aber der Nahrung durch die Zellen gebildet werden. Welcher der beiden Wege im einzelnen jeweilig in Frage kommt, ist nicht entschieden.

Barfurth[4]) konnte bei Fröschen nach dem Winterschlaf in der Magenschleimhaut kein Glykogen nachweisen (Anwendung von Jodglycerin und Jodgummi). Wurden die Tiere hingegen längere Zeit gefüttert und die Fütterung plötzlich verstärkt, so fand sich die Substanz in den Pyloruszellen, den Pepsindrüsen und im Oberflächenepithel. Fichera[5]) findet Glykogen in den Zellen des Oberflächenepithels, hauptsächlich peri- und infranucleär. Arnold, der die Frage mit der Bestschen Methode eingehend untersuchte, findet die Substanz im Oberflächenepithel des Froschmagens, bald oberhalb, bald unterhalb des Kernes, in anderen Zellen in Form von Granulis auf die ganze Zelle verteilt. Auch die Halszellen und die Drüsengrundzellen können diesen Stoff enthalten, die dunklen Zellen hier häufiger als die hellen. Sie läßt sich ferner in den Zellen des Zwischengewebes und der Muscularis nachweisen. Ähnliche Bilder sieht Arnold bei Meerschweinchen, Katze, Hund, Maus und beim Menschen. Hier tritt das Glykogen besonders in den Belegzellen auf.

Die neuere Forschung hat uns eine weitere Substanz kennen gelehrt, das *Granoplasma* oder die Cytose, die wir wohl als einen Betriebsstoff der Körperzellen auffassen dürfen. Es handelt sich um einen chemisch nicht sicher identifizierbaren, wohl kompliziert aufgebauten Eiweißkomplex, der ubiquitär vorkommt z. B. in der Leber, in den Zellen der Tubuli contorti der Niere, in den Ganglienzellen als sog. Nissl-Substanz und auch im Magen. Hier findet er sich, wie die Untersuchungen von Unna und Wissig[6]) am Rattenmagen und meine Untersuchungen[7]) am Magen der Katze und des Hundes zeigen, in den Hauptzellen der Fundusregion. Auch in den Drüsenzellen des Vogelmagens läßt sich diese Substanz nachweisen und liegt hier immer in der basalen kernhaltigen Zone der Drüsenzelle. Sie scheint ferner in den Pyloruszellen des Säugermagens vorzukommen. Die Chromolyseversuche von Unna und Wissig am alkoholfixierten Rattenmagen und meine Untersuchungen an den Hauptzellen des Fundus von Hund und Katze haben zu folgenden Resultaten geführt. Untersuchen wir die Magenschleimhaut eines Ruhemagens von Hund und Katze im Abstrich oder Gefrierschnitt unter Anwendung von Plasma desselben Tieres, so sehen wir die Hauptzellen mit dichten, etwas ungleichen, stark lichtbrechenden Tropfen erfüllt, welche jede weitere Struktur verdecken. Lassen wir auf das Präparat verschiedene Reagenzien einwirken, so bleiben diese Tropfen, je nach

[1]) Kölliker, A.: Zitiert auf S. 593.
[2]) Ogneff: Biol. Zentralbl. Bd. 12, S. 689. 1892.
[3]) Bondi, J. u. S.: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 6. 1909.
[4]) Barfurth, C. G.: Zitiert auf S. 553.
[5]) Fichera, G.: Ricer. laborat. anat. Roma 1904.
[6]) Unna, P. G. u. E. F. Wissig: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 231, S. 519. 1921.
[7]) Groebbels, F.: Zitiert auf S. 606.

dem zugesetzten Reagens, verschieden, entweder erhalten oder nehmen die Gestalt einer amorphen bröckligen Substanz an.

Beiliegende *Tabelle* zeigt, daß die Lösungsmittel, welche in den Chromolyseversuchen Unnas das Granoplasma auflösen oder, besser gesagt, seine Form im alkoholfixierten Schnitt verändern, im frischen Präparat die Tropfen nicht

Tabelle 2.

Lösungsmittel	Belegzellen	Hauptzellen	
		Gefrierschnitt	Rattenmagen: Alkohol-Celloidin nach Unna
	0 = granulär + = homogen	0 = Tropfen + = amorphe Bröckel	0 = gelöst + = Erhaltenbleiben
Blutplasma	0	0	
Aq. destillata	0	0	0
HNO_3 1%	+	+	
n-HCl	0	0	
Borsäure 1%	0	0	0
Soda $^1/_2$—1%	0	+	
n-$NaCl_1$, n-KCl, n-$CaCl_2$	0	0	0
NaCl $^1/_1$ gesättigt	0	+	+
Ammonsulfat $^1/_2$ gesättigt	0	+	+
Ammonsulfat $^1/_1$ gesättigt	0	+	+
Magnesiumsulfat $^1/_1$ gesättigt	0	+	
Kupfersulfat 2%	0	0	0
Ferrocyankalium 2%	0	0	0
Kalibichromat 3,5%	0	+	
Alkohol 50%	0	+	
Alkohol 96%	0	+	+
Alkohol absol.	–		–

angreifen, während die Lösungsmittel, welche die Tropfen der frischen Zelle in Gestalt einer bröckligen Masse niederschlagen, im Unnaschen Versuch das Granoplasma unverändert lassen. Wir können auf Grund dieser Befunde schließen, daß es sich hier um eine Substanz handelt, welche frisch einen tropfenförmigen Hydrogelzustand besitzt, der unter Einwirkung bestimmter Reagenzien und namentlich der dehydratisierenden Alkoholfixierung in eine Fällungsform übergeht, die einer Gerinnselbildung im Sinne A. Fischers entspricht.

Ich habe feststellen können, daß Fixierung von Gefrierschnitten in absolutem Alkohol andere Bilder hervorruft als Fixierung im Stück, ferner, daß wir bei Fixierung nach Helly das Granoplasma nicht mehr als Bröckel, Keile oder Schollen, sondern als runde Granula erhalten. Für die Identität der Tropfen der frischen, mit dem Granoplasma der in Alkohol fixierten Hauptzelle sprechen auch folgende Befunde. Im Magen des neugeborenen Hundes fehlen, wie schon Gmelin[1]) beobachtete, die Tropfen der Hauptzellen, wenn wir das Gewebe frisch untersuchen, es fehlt aber auch das Granoplasma im Alkoholpräparat. Beim erwachsenen Tier ist diese Substanz vorwiegend im Drüsengrund nachzuweisen und nimmt im Drüsenhals mehr und mehr ab. Die Tropfen des frischen Präparates verhalten sich in gleicher Weise. Lassen wir auf den frischen Schnitt des Säugerfundus Wasserblau-Eosin oder Neutralviolett extra einwirken, so erscheinen die Hauptzellen nur diffus verschwommen gefärbt, ihr tropfiger Inhalt färbt sich nicht elektiv heraus. Färben wir hingegen das alkoholfixierte Präparat nach Unna-Pappenheim, Giemsa, May-Grünwald oder mit polychromem Methylenblau, so erhalten wir das Granoplasma als pyroninophilrot bzw. blau gefärbte amorphe Substanz.

Unsere Kenntnisse dieser Substanz in den Körperzellen überhaupt ergibt bis heute, daß es sich um chromolytisch und färberisch einheitliche Gebilde handelt. Wir sind aber bei der noch sehr unklaren Grundlage der Fixierung

[1]) Gmelin, W.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 90, S. 591. 1902; Bd. 103, S. 618. 1904.

und Färbung nicht berechtigt, hieraus auf eine Identität in biologisch-chemischem Sinne zu schließen. Ich habe bei Hund und Katze feststellen können, daß das Granoplasma während der Verdauung abnimmt und bei Alkoholfixierung und Färbung mit Methylgrün-Pyronin in Form kleiner und kleinster im Netzwerk der Zelle niedergeschlagener Bröckel erscheint.

In der Ruhe und im Hunger dagegen enthalten die Hauptzellen des Drüsengrundes diese Substanz in Gestalt von größeren Bröckeln und Keilen, die namentlich an der Zellbasis um den Kern nachweisbar sind. Bei schwächerer Vergrößerung sieht man, entsprechend im Freßmagen, die Granoplasmazone des Drüsengrundes verschmälert und gelockert, im Ruhemagen hingegen ist sie breit, sehr deutlich und bis in den Drüsenhals verfolgbar.

Bei einem 1 Tag alten Hündchen enthielten die Hauptzellen die Substanz nicht. Bei zwei 7 Tage alten Hündchen war sie hingegen spärlich vorhanden, und ich gewann hier den Eindruck, daß sie zum Teil an der Zellperipherie extracellulär niedergeschlagen war, was vielleicht auf den Weg ihrer Entstehung hindeutet.

Bei einem Igel, den ich vor Beginn des Winterschlafes im Oktober untersuchte und dessen Magen sich im Ruhezustand befand, zeigte die Fundusschleimhaut folgendes Bild (Färbung nach Unna-Pappenheim, Giemsa und May-Grünwald). Die Belegzellen erschienen groß, ihr Kern war rundlich, von beträchtlicher Größe und lag in der Mitte der Zelle. Die Kerne der Hauptzellen erschienen rundlich und lagen ganz basal. Bei schwächerer Vergrößerung fiel eine unregelmäßige Verteilung der Granoplasmazone auf, die an manchen Stellen bis an das Oberflächenepithel heranreichte. Das Granoplasma erschien in Gestalt von amorphen Körnchen auf ein feines, sehr enges Netzwerk verteilt. Um die Kerne unmittelbar an der Zellbasis war die Substanz in Gestalt von gröberen Bröckeln und Keilen angehäuft. Die Menge der Substanz in den einzelnen Zellschläuchen war sehr verschieden.

Bei einem anderen Igel, der im April, kurz vor Erwachen aus dem Winterschlaf, getötet wurde, ergab die Prüfung des Schleimhautextraktes eine reichliche Menge an Proferment. Die Belegzellen waren zahlreich vorhanden, ziemlich klein, von oft unregelmäßiger, länglicher Form, ihre Kerne klein, oft länglich, die Kerne der Hauptzellen erschienen rundlich und lagen basal. Das Granoplasmabild war hier ein ganz anderes. Die Substanz lag in allen Zellen in Gestalt von kleinsten amorphen Körnchen im Netzwerk verteilt, eine basale Anhäufung fehlte. Die Menge der Substanz war im ganzen gering. Im Drüsenareal fanden sich zahlreiche Plasmazellen, die Gefäße erschienen erweitert. Bei Färbung nach Giemsa und May-Grünwald nahmen die Hauptzellen lumenwärts einen leicht metachromatischen violetten Farbenton an.

Wenn wir das Granoplasma als einen unspezifischen Eiweißkörper, als ein Eiweißdepot auffassen, so wäre das Fehlen der Substanz beim neugeborenen Tier und seine Bildung bzw. Speicherung von der Zellperipherie her verständlich, und die im Zwischengewebe auftretenden Plasmazellen, welche Cytose enthalten und den Drüsenschläuchen oft eng anliegend gefunden werden, vielleicht als Transporteure dieser Substanz zu deuten. Es ist möglich, daß das im Sekret nachgewiesene Nucleoproteid einiger Autoren zum Teil dem Granoplasma der Hauptzellen entspricht. Fand ich doch im Lumen der Drüsen des Vogeldrüsenmagens eine bröckelige Substanz, welche sich färberisch als Granoplasma erwies.

2. Baustoffe.

Die im Rahmen des Baustoffwechsels zu beobachtenden histophysiologischen Veränderungen der Magenschleimhaut gruppieren sich um die Frage nach der *Bildung und Absonderung des Pepsins* (bzw. der Fermente überhaupt) und der *Salzsäure*. Manche der hierüber in der Literatur niedergelegten Befunde sind einer Revision und Ergänzung bedürftig, da wir, wenn wir z. B. Granula in der frischen Magenschleimhaut beobachten oder die Änderung der Zellgröße der einzelnen Zellarten bei verschiedenen funktionellen Zuständen studieren, uns fragen müssen, inwieweit hier die vorhandenen Betriebsstoffe mit in Frage kommen.

Dieser Gesichtspunkt gilt zunächst einmal für die Beobachtungen am *lebenden und überlebenden Objekt*. Solche Beobachtungen sind vor allem von Langley und seinen Mitarbeitern an Amphibien und Reptilien gemacht worden. Langley und Sewall[1]) haben durch die Muskelwand des Molchmagens die Fundusdrüsen bei erhaltener Blutzirkulation beobachtet und sahen hier in den Zellen Granula, die, im Hunger reichlich vorhanden, während der Verdauung abnahmen und einen Ersatz von der Basis her erfuhren. Die überlebenden Oesophagusdrüsenzellen des Grasfrosches sind nach Langley[1]) in der Ruhe mit Körnchen erfüllt, 2 Stunden nach der Fütterung mit Würmern nehmen diese Körnchen basal ab, so daß hier eine helle Zone sichtbar wird. 5 Stunden nach der Fütterung füllen sich die Zellen mit Körnchen wieder an und sind nach 2—4 Tagen neu aufgeladen. Die Zeit der Wiederaufladung der Zellen mit Körnchen wechselt aber außerordentlich und kann bei einigen Tieren nur 24 Stunden, bei anderen über 8 Tage dauern. Bei Schwammfütterung treten ganz dieselben Veränderungen auf, nur sind die histophysiologischen Vorgänge verlangsamt. Es scheint hier auf jeden Fall auch diese nicht verdauliche Nahrung die Schleimhaut zu reizen und histophysiologisch zu beeinflussen. Mit der Abnahme der Körnchen bei der Tätigkeit geht eine Verkleinerung der Zellen und eine Erweiterung des Drüsenlumens einher. Da Langley den Pepsingehalt der Drüsen entsprechend ihrem Granulagehalt fand, so glaubte er, daß die am überlebenden Objekt zu beobachtenden Granula das Pepsinogen enthalten.

In den eigentlichen Magendrüsenzellen des Frosches hat Langley etwas andere Verhältnisse beobachtet. Hier schwinden die Körnchen bei der Tätigkeit zunächst im innersten Abschnitt, die Zellen werden heller, ihr Kern wird größer und rückt nach außen. In der 5. Verdauungsstunde beginnt die Rückkehr zum normalen Ruhezustand. Beim Streifenmolch bildet sich in der Ruhe in den vorderen Fundusdrüsen eine nicht gekörnte Außenzone, in den hinteren Fundusdrüsen ist diese helle Zone weniger deutlich, die Zellen aber kleiner und das Lumen deutlicher. Bei der Verdauung tritt auch hier eine Körnchenabnahme auf, die mit einer Verkleinerung der Zellen einhergeht und in der 3. Verdauungsstunde ihr Maximum erreicht. Beim Kammolch ist dieser Körnchenschwund während der Verdauung weniger ausgeprägt. Bei der Kröte werden im Tätigkeitszustand die vorderen Funduszellen an der Basis körnchenärmer, in den hinteren Funduszellen schwinden hingegen die Körnchen mehr aus der inneren Zone, doch ist der nicht gekörnte Rand hier selten so deutlich wie beim Grasfrosch.

Entsprechende Beobachtungen liegen auch für die Reptilien vor. Partsch[2]) findet bei der Ringelnatter, daß während der ersten 24 Stunden der Verdauung die Drüsenzellen des Magens ein trübes Aussehen gewinnen und ihre Grenzen, die im Hunger deutlich sind, undeutlich werden. Langley sieht, entsprechend dem Befunde, daß der Pepsingehalt der Schleimhaut bei der Verdauung dieser Tiere von vorne nach hinten immer geringer wird, den Körnchenschwund zuerst in den hinteren Fundusdrüsen. 60 Stunden nach Verschlingen eines Frosches enthielten die Zellen des hintersten Drittels nur spärliche Körnchen, im mittleren Drittel war ihre Zahl weniger als normal, im vorderen Drittel waren die Zellen hingegen noch dicht mit Körnchen erfüllt.

Wenn wir die in der Magenschleimhaut der Wirbeltiere vorkommenden verschiedenen Zellarten auf ihre *strukturellen, physikalisch-chemischen* und *färberischen Eigenschaften* studieren, so können wir für sie charakteristische Eigenschaften feststellen, die histophysiologisch von Bedeutung sind. Strukturell interessiert uns hier neben dem Vorkommen von Granulis oder Tropfen der netzige Bau des Protoplasmas. Ein solches Netzwerk ist für die Hauptzellen und Pyloruszellen beschrieben worden und wird von Klein[3]), Pirone[4]) u. a. auch für die frische Belegzelle angenommen. Ob das Netzwerk hier in jedem Falle eine vital präformierte Struktur darstellt, läßt sich schwer entscheiden.

[1]) Langley, J. N. u. H. Sewall: Zitiert auf S. 553.
[2]) Partsch, K. : Zitiert auf S. 605. [3]) Klein, E.: Zitiert auf S. 558.
[4]) Pirone, R.: Zeitschr. f. allg. Physiol. Bd. 4. 1904.

In der *frisch untersuchten Magenschleimhaut* von Hund und Katze ist eine Netzstruktur nach meinen Beobachtungen nicht vorhanden. Doch gelang es mir, eine solche Struktur zu erzeugen, wenn ich auf die Schnitte absoluten Alkohol einwirken ließ. In den Hauptzellen trat die Netzbildung bei Einwirkung der Reagenzien auf, welche die Granoplasmatropfen in Form von Bröckeln ausfällten.

Das Gesamtaussehen der verschiedenen Zellarten ist im frischen Präparat sehr charakteristisch. In den *Hauptzellen* finden wir ein helles Protoplasma, das mehr oder weniger die oben beschriebenen, stark lichtbrechenden Tropfen enthält. Die *Belegzellen* haben hingegen ein mattglasähnliches Aussehen, das gilt sowohl für die Magendrüsenzellen des Frosches (Partsch und Langley), wie auch für die Belegzellen aller Säugetiere. Betrachten wir diese Zellen bei stärkerer Vergrößerung, so sehen wir ihr Protoplasma mit schwach lichtbrechenden dichten Granulis erfüllt. Wieder ein anderes Aussehen haben die *Pyloruszellen*. Sie erscheinen im frischen Präparat ganz hell und wenig gekörnt.

Was die *Lösungsverhältnisse* betrifft, so sind die Granula der Oesophagusdrüsenzellen des Frosches nach Langley in verdünnter Salzsäure ganz, in Alkohol teilweise löslich. Die Granula der Magendrüsen des Frosches lösen sich in Salzsäure von 0,4%, in schwachen Alkalien, in Galle und teilweise auch in Alkohol. Die Pyloruszellen des Frosches zeigen nach Partsch in organischen Säuren und verdünnten anorganischen Säuren eine Trübung, in starken anorganischen Säuren und Alkalien eine Aufhellung.

R. Heidenhain hat gezeigt, daß die Belegzellen des Säugermagens durch verdünnte Salpetersäure, Schwefelsäure und Salzsäure getrübt werden. Ich kann diesen Beobachtungen die in Tabelle 2 niedergelegten Befunde hinzufügen. Noll und Sokoloff[1]) geben an, daß Behandlung mit 0,4% Salzsäure die Belegzellen trübt, die Hauptzellen auflöst und bestätigen damit die Befunde R. Heidenhains.

Ich habe an Gefrierschnitten von mit 4% Formalin fixierter Magenschleimhaut des Hundes und der Katze (verdünnte Formalinlösung zerstört das Pepsin nicht!) zahlreiche Chromolyseversuche ausgeführt. Bei einer Temperatur von 40° löste $^n/_{10}$-Salzsäure die Hauptzellen und ihr Granoplasma teilweise, die Belegzellen waren hingegen erhalten und es ließen sich in ihnen auch die Plastosomen im Gefrierschnitt noch darstellen. Pepsinsalzsäure löste die Hauptzellen bei längerer Einwirkung vollständig, wirkte auf die Belegzellen und ihre Granula hingegen nicht merklich ein. Ebensowenig wurden letztere durch destilliertes Wasser, Soda 0,5%, Normalkochsalzlösung gelöst. Wir dürfen aus diesen Befunden schließen, daß die Hauptzellen aus einer chemisch und wohl auch physikalisch-chemisch labileren Substanz bestehen als die schon strukturell viel dichter gebauten Belegzellen.

Wenden wir uns zu den *färberischen Unterschieden*, so fallen zunächst die *Belegzellen* durch ihre *Reduktionsfähigkeit* gegenüber Osmiumsäure auf.

Die Labzellen der Fische [Edinger[2])], des Olmes [Oppel[3])], des Frosches [Edinger[2]), Langley[4])] und des Streifenmolches (Langley) werden durch Osmiumsäure gebräunt bis geschwärzt. Ganz dasselbe hat schon Nussbaum für die Belegzellen der Säuger beobachtet und hier betont, daß die Hauptzellen, Pyloruszellen und Kardiadrüsenzellen diese Bräunung nicht zeigen.

Ein gutes Mittel, diese Reduktionskraft zu zeigen, ist auch das Silbernitrat. Die Drüsenzellen des Vogeldrüsenmagens werden durch Silbernitratlösung gebräunt, im Magen der Säuger erscheinen die Belegzellen gebräunt, die Hauptzellen glasig hell.

Unna hat den Versuch gemacht, mittelst Kalipermanganat die Reduktionskraft der Körperzellen zu bestimmen. Ob seine Deutung der mit Kalipermanganat stärker gebräunten Gewebssorte als Reduktionsorte richtig ist, scheint mir sehr zweifelhaft. Bei Behandlung von Magenschnitten nach seiner Methode fand ich, entgegen seiner Angabe, die Belegzellen stärker gebräunt als die Hauptzellen.

Nach Stella-Gangi[5]) färben sich die Belegzellen mit Janusgrün und Daliaviolett vital, mit Sudan orange, mit Nilblau bläulich oder lila. Lassen wir auf die frische oder fixierte Magenschleimhaut Basi- oder Oxychrome oder Basioxy-

[1]) Noll, A. u. A. Sokoloff: Arch. f. Anat. (u. Physiol.) 1905, S. 94.
[2]) Edinger, L.: Zitiert auf S. 604. [3]) Oppel, A.: Zitiert auf S. 593.
[4]) Langley, J. N.: Zitiert auf S. 553.
[5]) Stella-Gangi, P.: Monit. zool. ital. Bd. 33, S. 1, 33. 1922.

chrome einwirken, so erhalten wir einen sehr charakteristischen Befund. Während die *Hauptzellen* und alle Kerne stets nur den *basischen* Farbstoff annehmen, färben sich die *Belegzellen* nur mit dem *sauren*. Schon bei den niedrigen Wirbeltieren können wir dieses charakteristische Verhalten Farbstoffen gegenüber beobachten. Die Labzellen des *Olmes* sind nach Oppel[1]) eosinophil, und in den Magendrüsenzellen der Sumpfschildkröte lassen sich nach Motta Maja und Renaut[2]) eosinophile Granula darstellen. Das spricht vielleicht für den Charakter dieser Zellen als Belegzellen, d. h. Salzsäurebildner. Noch schöner treten die Unterschiede beim Vogel hervor. Hier finden wir in jeder Drüsenzelle des Drüsenmagens eine basale Zone, welche nur den basischen Farbstoff annimmt, und eine Innenzone, welche sich nur mit sauren Farben anfärbt. Bei den Säugern sind es dann zwei getrennte Zellarten, welche diese verschiedene charakteristische Tinktion zeigen.

Was die *Zellen der Kardiadrüsen* betrifft, so ist ihre Tinktionsfähigkeit mit sauren Farben, z. B. Eosin, von mehreren Untersuchern festgestellt worden. Die *Pyloruszellen* nehmen hingegen das Eosin nicht an und gleichen hierin den Hauptzellen, färben sich hingegen mit dem sauren Hämatoxylin. Die Anhänger der chemischen Theorie der Färbung haben diese Verhältnisse im Magen so zu deuten gesucht, daß die Hauptzellen ein saures, die Belegzellen ein basisches Protoplasma enthalten. Ich habe bei Hund und Katze bestimmte Färbungen am Gefrierschnitt und fixierten Material mit Modellversuchen an vorbehandelten und in derselben Weise gefärbten Fibrinflocken verglichen. Es ergab sich, daß sich bei der Färbung des Gefrierschnittes mit dem Dioxychrom Wasserblau-Eosin und dem Dibasichrom Neutralviolett extra die mit Salzsäure vorbehandelte Fibrinflocke wie die Hauptzelle verhält, die mit Natronlauge vorbehandelte Flocke wie die Belegzelle. Bei Färbung des alkoholfixierten Präparates nach Giemsa und May-Grünwald entspricht hingegen die mit Natronlauge vorbehandelte Fibrinflocke dem färberischen Verhalten der Hauptzelle, die mit Salzsäure vorbehandelte Flocke der Tinktion der Belegzellen. Da die Säure die Flocke basisch, die Lauge die Flocke sauer auflädt, so entspräche tatsächlich der Modellversuch dem saueren Charakter der Hauptzellen bzw. dem basischen der Belegzellen im fixierten Präparat. Ich glaube aber, daß auch hier bei der Deutung physikalisch-chemische Gesichtspunkte heranzuziehen sind, möchte zwar nicht unerwähnt lassen, daß es durch Vorbehandlung des Schnittes mit Basen gelingt, das Belegzellenprotoplasma mit Basichromen anzufärben.

Unter den histophysiologischen Veränderungen der Magenschleimhaut haben wir zunächst eine Gruppe von Erscheinungen zu betrachten, an deren Entstehung Substanzen des Betriebs- und Baustoffwechsels zugleich beteiligt sein können, ohne daß eine bestimmte Entscheidung darüber auf Grund des histologischen Bildes direkt möglich ist. Diese Erscheinungen betreffen *das allgemeine Aussehen und die Größe der Drüsenzellen unter verschiedenen Funktionszuständen, ferner die Veränderungen, welche die Größe, Form, Lage und Zahl der Zellkerne betreffen.*

Für die niederen Wirbeltiere wurden diese Verhältnisse schon betrachtet. Was die *Vögel* betrifft, so sei erwähnt, daß nach meinen Beobachtungen die Drüsenzellen des Drüsenmagens nach längerem *Hungern* in ihrem Längsdurchmesser verschmälert sind. Für die *Säugetiere* verfügen wir über eine Reihe von Beobachtungen, welche den *Einfluß von Tätigkeit, Ruhe und Hungern auf die Größe der Haupt- und Belegzellen* zeigen. R. Heidenhain fand im Hungerzustand die Hauptzellen groß, die Belegzellen klein.

[1]) Oppel, A.: Zitiert auf S. 593. [2]) Maja, Motta u. Renaut: Zitiert nach Oppel.

In der 1.—6. Verdauungsstunde erschienen die Hauptzellen groß, die Belegzellen vergrößert, in der 6.—9. Verdauungsstunde nahm die Größe der Hauptzellen mehr und mehr ab, die Belegzellen erschienen noch vergrößert. In der 15.—20. Verdauungsstunde wurden die Hauptzellen wieder größer, während die Belegzellen sich wieder verkleinerten. Das Bild des Hungerzustandes war wieder erreicht.

Nach längerem Hungern erschienen die Hauptzellen kleiner als nach kurzem.

Zu etwas anderen Ergebnissen kam STINTZING[1]). Er fand beim Hunde 4 Stunden nach der Nahrungsaufnahme die Hauptzellen groß, die Belegzellen verkleinert. 12 Stunden nach der Nahrungsaufnahme erschienen die Hauptzellen kleiner, die Belegzellen größer. Bei einem Hunde, der 11 Tage gehungert hatte, waren beide Zellarten vergrößert.

PIRONE[2]), der Schleimhautproben von Fistelhunden untersuchte, fand im Hunger das Volumen der Hauptzellen wechselnd, die Belegzellen hingegen vergrößert. Bei der Verdauung erschienen die Hauptzellen etwas vergrößert. In gleicher Weise gingen NOLL und SOKOLOFF[3]) vor. Während sie für die Belegzellen die Angaben R. HEIDENHAINS bestätigen konnten, fanden sie die Hauptzellen im ersten Verdauungsstadium nicht nur gegenüber dem Ruhebild nicht vergrößert, sondern im Gegenteil verkleinert.

Was das allgemeine Aussehen der beiden Zellarten betrifft, so tritt an den Belegzellen eine deutliche Veränderung hervor, indem sie in der Ruhe hell, bei der Tätigkeit hingegen matter, verwaschener, etwas getrübt, aber immer noch granulär erscheinen. Für die Hauptzellen läßt sich ein bestimmter Unterschied des Aussehens bei Ruhe und Tätigkeit nicht feststellen.

Von vielen Untersuchern [BIZZOZERO[4]), STINTZING[1]), HAMBURGER[5]), E. MÜLLER[6]), GMELIN[7]), PIRONE[2]), NOLL und SOKOLOFF[3]) u. a.] sind in den Belegzellen *Vakuolen* beobachtet worden. Nach HAMBURGER treten sie einige Stunden nach der Nahrungsaufnahme auf und nehmen bis zur 6. Verdauungsstunde zu, um dann wieder zu schwinden. Auch NOLL und SOKOLOFF erwähnen ihre Zunahme bei der Verdauung. STINTZING beobachtete sie hingegen auch bei einem Hunde, der 11 Tage gehungert hatte. Neben den hier beschriebenen funktionell bedingten Veränderungen im Zelleib beobachten wir dann noch Veränderungen, welche die *Größe, Form, Lage und Zahl* der *Zellkerne* betreffen.

In der Ruhe erscheinen die Kerne der Hauptzellen sehr länglich und liegen an der Zellperipherie, die Kerne der Belegzellen hingegen sind groß und liegen in der Zellmitte. Bei der Verdauungstätigkeit rücken die Hauptzellenkerne mehr nach der Zellmitte, die Belegzellenkerne erscheinen verkleinert. Bei einem Hunde, der 11 Tage gehungert hatte, fand STINTZING die Hauptzellenkerne mehr nach der Zellmitte gerückt, die Belegzellenkerne vergrößert. Im Gegensatz zu dessen Angaben fand ich bei einer Katze nach 7 Tagen Hungern die Hauptzellenkerne peripher gelegen, während die Belegzellenkerne, wie STINTZING angab, vergrößert erschienen.

EDINGER[8]) hat in den Labzellen des Fischmagens eine Mehrkernigkeit beobachtet, TRINKLER[9]), STINTZING[1]), PIRONE[2]) u. a. haben sie auch für die Belegzellen des Säugermagens beschrieben. STINTZING sieht diese Mehrkernigkeit bei der Tätigkeit auftreten, PIRONE beobachtete sie dagegen auch im Ruhemagen. Nach ihm können auch die Hauptzellen zuweilen zwei Kerne enthalten.

Die elektive Fixierung und Färbung der Magenschleimhaut führt uns zur speziellen Betrachtung der Rolle ihrer Zellen im Baustoffwechsel. Als Produkte

---

[1]) STINTZING, R.: Münch. med. Wochenschr. 1889, Nr. 36.
[2]) PIRONE, R.: Zitiert auf S. 612.
[3]) NOLL, A. u. A. SOKOLOFF: Zitiert auf S. 613.
[4]) BIZZOZERO, G.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 33, S. 216. 1889; Bd. 40, S. 325. 1892; Bd. 42, S. 82. 1893.
[5]) HAMBURGER, K.: Zitiert auf S. 608.
[6]) MÜLLER, E.: Zitiert auf S. 563.
[7]) GMELIN, W.: Zitiert auf S. 610.
[8]) EDINGER, L.: Zitiert auf S. 604.
[9]) TRINKLER, N.: Zitiert auf S. 602.

des Baustoffwechsels haben wir im Magen zunächst eine *besondere Art von Schleim* zu nennen, der von den Zellen des Oberflächenepithels gebildet und abgesondert wird.

Die *Zellen des Oberflächenepithels* setzen sich nach Ellenberger aus zwei Zonen zusammen, einer supranucleären und einer kernhaltigen Protoplasmazone. An der supranucleären Zone kann man wiederum die oberflächlich gelegene größere Sammelstelle und die kleinere Intermediärzone unterscheiden. Schon Rollett[1]) und F. E. Schulze[2]) betonten, daß diese Zellen keine Becherzellen sind, es fehlt ihnen die bauchartige Theca und ihre obere Verengerung.

Über den Entstehungsmodus des in ihnen enthaltenen Schleimes und die Art seiner Ausstoßung gehen die Anschauungen auseinander. Während R. Heidenhain, Ebstein[3]) und Stöhr[4]) sich vorstellen, daß das schleimhaltige Oberende wächst und dann berstet, so daß leere Zelltüten entstehen, glaubt Biedermann[5]), daß das Oberende, der Pfropf, ein präformiertes Gebilde der Zelle ist, das sich erhält und aus der Umwandlung des Zellprotoplasmas immer wieder von unten her in dem Maße anwächst, als der Pfropf an seiner Oberfläche durch Umwandlung in Schleim verliert. Ob das Sekretprodukt durch Poren austritt oder eine Membran sprengt, darüber läßt sich bis heute kein abschließendes Urteil gewinnen.

Abb. 160. Schleimgranula der Epithelzellen des Fundus der Landschildkröte 6 Stunden nach vorhergegangener Fütterung. (Nach Kahle: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 152.)

Was das färberische Verhalten betrifft, so erwähnt Biedermann eine starke Affinität der Pfröpfe zu Anilinblau. Bei Behandlung mit Osmiumsäure tritt eine feine Längsstreifung oder eine feine Körnelung in Erscheinung [Biedermann[5]), Hoffmann[6])]. Nach den Untersuchungen am Taubenmagen [Hoyer[7])], am Magen von Frosch, Meerschweinchen, Hund und Katze [Arnold] und am Magen der Landschildkröte nach der Metznerschen Methode [Kahle[8])] zeigen die Pfröpfe bei Anwendung von Thionin oder Toluidinblau keine Metachromasie. Am Taubenmagen bleibt die oberflächlichste Schicht der Zellen auf Thionin ungefärbt, an Sublimatpräparaten von Frosch und Säuger färbt sich das Protoplasma der Zelle hellblau, der Pfropf intensiver blau. Das Fehlen einer Metachromasie ist vielleicht, wie schon oben erwähnt wurde, auf die Einwirkung des Magensaftes zurückzuführen.

Bei Anwendung von Mucicarmin ist das Bild ein anderes. Hier färbt sich der supranucleäre Abschnitt in verschiedener Ausdehnung rot und erscheint bestäubt oder granuliert oder netzförmig mit eingelagerten Granulis. An den sog. Halszellen wird die Zellmitte durch eine helle Substanz eingenommen, die sich mit Mucicarmin rot färbt (Arnold). An Benda-Heidenhain-Präparaten erscheinen nach Arnold die Oberflächenepithelien fein bestäubt oder granuliert, bei Beizung von Sublimatpräparaten mit Eisenalaun, Nachfärbung mit Krystallviolett und Differenzierung in Nelkenöl zeigt sich der supranucleäre Abschnitt mit feinsten Granulis dicht erfüllt.

Nach den Untersuchungen von Kahle[8]) (Abb. 160) sind die Pfröpfe der Oberflächenepithelzellen bei Anwendung der Metznerschen Methode mit intensiv gefärbten Granulis erfüllt. Die Intermediärzone enthält, im Gegensatz zu

[1]) Rollett, A.: Untersuch. a. d. Inst. f. Physiol. u. Histol. in Graz Bd. 2. 1871.
[2]) Schulze, F. E.: Zitiert auf S. 567.
[3]) Ebstein, W.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 6. S. 515. 1870.
[4]) Stöhr, Ph.: Zitiert auf S. 558. [5]) Biedermann, W.: Zitiert auf S. 559.
[6]) Hoffmann, C. K.: Bronns Klassen und Ordnungen des Tierreichs. Bd. 6, Abt. III. 1890.
[7]) Hoyer, H.: Zitiert auf S. 551. [8]) Kahle, H.: Zitiert auf S. 551.

den Angaben Ellenbergers, kein Kanalsystem. In den Halszellen werden die Pfröpfe immer kleiner, um schließlich zu schwinden. Zum Teil sind sie ausgestoßen, es entstehen dann leere Becherformen, die Kahle für Kunstprodukte hält. 6 Stunden nach der Fütterung erscheinen die Pfröpfe verkürzt, die Intermediärzone ist auf Kosten der Pfröpfe verbreitert. 12 und 24 Stunden nach der Fütterung sind die Pfröpfe sehr lang und reichen fast bis zu den Zellkernen. Pilocarpin ruft keine Veränderung hervor. Von Kupffer[1]) und Hári[2]) haben im Oberflächenepithel des Magens echte Becherzellen beschrieben.

Abb. 161. Schnitt durch den Drüsenkörper von Kardiadrüsen aus den zentralen Abschnitten der Kardiadrüsenzone des Magens eines einjährigen Schweines, dem der Magen 36 Stunden nach der letzten Mahlzeit entnommen wurde. Fixation und Färbung: Plastosomenmethode nach Benda. Vergrößerung: Zeiß $^1/_{12}$ Öl-Imm., Ok. 2. (Nach A. Trautmann: Pflügers Archiv Bd. 211.)

Trautmann[3]) untersuchte die *Kardiadrüsenzellen* des Schweines unter verschiedenen physiologischen Bedingungen. Beim Hungertier waren die Drüsenzellen relativ groß und zeigten zwei Zonen, eine basale, fast granulafreie, und eine lumenseitige granulaerfüllte (Abb. 161). Die Granula waren sehr fein und fast alle von gleicher Größe. Daneben fanden sich größere kuglige Gebilde von

[1]) v. Kupffer, C.: Sitzungsber. d. Ges. f. Morphol. u. Physiol. in München, Juli 1889; Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 12, S. 352. 1876; Bd. 54, S. 254. 1899.
[2]) Hári, P.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 58, S. 685. 1901.
[3]) Trautmann, A.: Zitiert auf S. 607.

gleichem färberischen Verhalten wie die Kernkörperchen und Fettkörnchen. Das Lumen der Drüsen war deutlich. Beim Freßtier (Abb. 162) waren die Zellen kleiner, die lumenseitige Zone granulaärmer, die größeren kugeligen Gebilde weniger zahlreich. Die Zellkerne färbten sich dunkler als bei der Hungerdrüse. Nach Pilocarpin (Abb. 163) wurden die Drüsenzellen fast granulafrei und zeigten hellere Stellen, die intercellulären Sekretcapillaren erscheinen deutlicher.

Schon die historische Betrachtung lehrt, daß den *Haupt- und Belegzellen* des Säugermagens eine sehr verschiedene Rolle bei der Bildung der Sekretionsprodukte des Magens zugeschrieben wurde. Während R. Heidenhain, Langley und Oppel die *Pepsinbildung* in die Schleimzellen Köllikers — Hauptzellen R. Heidenhains — adelomorphe Zellen Rolletts verlegten, wurde von Laskowsky[1]), Friedinger[2]), Edinger[3]), Nussbaum[4]), Mosse[5]) u. a. die Bildung des Pepsins bzw. seiner Vorstufe in den Belegzellen angenommen. Man hat u. a. die Rolle der Hauptzellen damit zu begründen versucht, daß sie am Schnitt in verdünnter Salzsäure schnell einer Auflösung, d. h. Verdauung, anheimfallen, während die Belegzellen sich hierbei viel resistenter verhalten. Dieser Befund kann aber auch anders gedeutet werden, der Effekt kann auf einer anders gearteten physikalisch-chemischen Konstitution des Hauptzellenprotoplasmas beruhen, auf einem lockereren Bau, einer geringeren Dichte dieser Zellart. Für eine Beteiligung der Belegzellen bei der Pepsinbildung sprechen vor allem Untersuchungen von Trinkler[6]), welcher Belegzellen isolierte, mit verdünnter Salzsäure behandelte und mit dieser Lösung eine Verdauung von Fibrinflocken erhielt. Als ein Hauptargument dafür, daß die Hauptzellen die Pepsinbildner seien, ist immer angeführt worden, daß der Säugerpylorus Pepsin enthält, histologisch aber nur eine Zellart, welche den Fundushauptzellen ähnlich ist. Diese Ähnlichkeit ist aber einmal sicher nur eine entfernte, und der Anteil des Pylorus an der Pepsinbildung ist schon von früheren Autoren, so

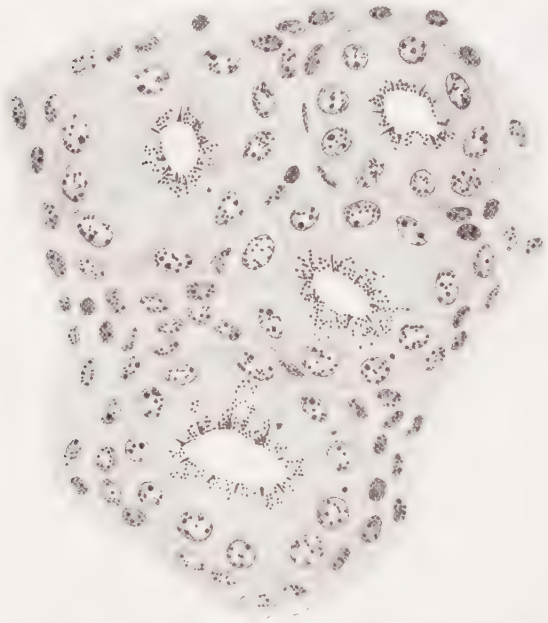


Abb. 162. Schnitt durch den Drüsenkörper von Kardiadrüsen aus den zentralen Abschnitten der Kardiadrüsenzone, des Magens eines 1jährigen Schweines, dem der Magen 3 Stunden nach der letzten Mahlzeit entnommen wurde. Fixation und Färbung: Plastosomenmethode nach Benda. Vergrößerung: Zeiß $^1/_{12}$ Öl-Imm., Ok. 2. (Nach Trautmann: Pflügers Arch. Bd. 211.)

[1]) Laskowsky: Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss., Wien 1858.
[2]) Friedinger: Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss., Wien. Mathem.-naturw. Kl. II. 1871.
[3]) Edinger, L.: Zitiert auf S. 604.
[4]) Nussbaum, M.: Zitiert auf S. 608.
[5]) Mosse, M.: Zentralbl. f. Physiol. 1903, Nr. 8, S. 217.
[6]) Trinkler, N.: Zitiert auf S. 602.

von v. Wittich[1]) und Contejean[2]), bestritten worden. Gegen eine Beteiligung sprechen auch neuere Untersuchungen von Iny und Yutaka Oyama[3]), welche operativ einen Blindsack der Pars pylorica herstellten und in ihm nur Schleim, keine Enzyme fanden. Wenn frühere Untersucher, so Klemensiewicz[4]), bei derselben Operation Pepsin gefunden haben, so ist es nicht ausgeschlossen, daß es sich hier um ein Ferment handelt, welches von Leukocyten stammt, die sich an der Operationsstelle anhäuften. Geben wir zu, daß der Säugerpylorus Pepsin

Abb. 163. Schnitt durch den Drüsenkörper von Kardiadrüsen aus den zentralen Abschnitten der Kardiadrüsenzone des Magens eines einjährigen Schweines, dem der Magen eine Stunde nach einer kräftigen Pilocarpininjektion entnommen wurde. Fixation und Färbung: Plastosomenmethode nach Benda. Vergrößerung: Zeiß $^1/_{12}$ Öl-Imm. Ok. 2. (Nach Trautmann: Pflügers Arch. Bd. 211.)

enthält, so ist mit dieser Tatsache nicht bewiesen, daß das Ferment im Pylorus gebildet wurde. Es kann sich vielmehr auch um den Ausdruck einer

[1]) v. Wittich: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 7, S. 18. 1873; Bd. 8, S. 444. 1874.
[2]) Contejean, Ch.: Arch. de physiol. 5. IV. S. 554. 1892.
[3]) Iny u. Yutako Oyama: Americ. journ. of physiol. Bd. 57. 1921.
[4]) Klemensiewicz, R.: Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss., Wien 1875.

Resorption handeln. In diesem Sinne haben schon v. Wittich[1]), Friedinger[2]), Herrendörfer[3]) und Bikfalvi[4]) die Befunde gedeutet.

Es soll in diesem Zusammenhang nicht unerwähnt bleiben, daß der Harn ein Ferment enthält, das von einigen als resorbiertes Pepsin angesprochen wird.

Der Muskelmagen der Vögel, der nach Retzius[5]) und Wiedersheim[6]) dem Säugerpylorus entspricht, enthält nach Paira-Mall[7]) das Ferment nicht. Für eine Resorption des Fermentes im Säugerpylorus spricht auch die Tatsache, daß bei der Verdauung das Maximum des Pepsingehaltes im Pylorus später erreicht wird als im Fundus. Man kann hier nicht an ein langsames Vorrücken der Nahrung denken, das eine erst später einsetzende sekretorische Tätigkeit des Pylorusabschnittes bewirken könnte. Denn die Entleerung des Säugermagens erfolgt in Schüben, in einem physiologischen Vorgang, der Fundus und Pylorus gleichzeitig in Tätigkeit setzt.

Die *Bildung der Salzsäure* ist von den meisten Untersuchern in die Pepsinzellen Köllikers — Belegzellen R. Heidenhains — delomorphe Zellen Rolletts verlegt worden. Es hat aber nicht an Untersuchern gefehlt, welche den Hauptzellen die Salzsäurebildung zuschrieben. So Mosse[8]) auf Grund eines nicht richtig gedeuteten färberischen Befundes, und Lopéz-Suárez[9]), der mit Silbernitrat Niederschläge hauptsächlich in den Hauptzellen erhielt, aber zugibt, daß auch die Belegzellen solche Niederschläge enthielten. Es sind zahlreiche Versuche gemacht worden, die Bildung der Salzsäure histologisch zu erfassen. Aber weder die Versuche Edingers[10]) mit Alizarinnatrium, noch die Versuche S. Fränkels[11]) mit Säurefuchsin, noch die Berlinerblaubilder Cl. Bernards[12]), Lépines[13]), Sehrwalds[14]) und Fitzgeralds[15]) gaben eindeutige Resultate. Ebensowenig kann die Schwärzung dieser Zellart mit Höllenstein [Nussbaum[16]), Miss Greenwood[17])] als Beweis angeführt werden, da sie auf einer stark reduzierenden Eigenschaft des Belegzellenprotoplasmas beruhen dürfte. Unna und Wissig[18]), welche frische und in Formalin fixierte Magenschleimhaut der Ratte mit Höllenstein behandelten, gelangten zu keinen verwertbaren Resultaten.

Was die physiologisch-chemische Seite dieser Frage betrifft, so ist eine Bildung der Säure aus Kochsalz schon von Schulz[19]), Maly[20]) und Liebermann[21]) angenommen worden und eine enge Beziehung zwischen Salzsäuresekretion und Gehalt des Körpers an Chloriden durch die Versuche Rosemanns[22]) am Hunde

[1]) v. Wittich: Zitiert auf S. 619. [2]) Friedinger: Zitiert auf S. 618.
[3]) Herrendörfer: Inaug.-Dissert. Königsberg 1875.
[4]) Bikfalvi, K.: Orvostenneszet-Audományi Ertesito 1887 (ungarisch).
[5]) Retzius, A.: Müllers Arch. 1857.
[6]) Wiedersheim, R.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 8, S. 435. 1872.
[7]) Paira-Mall, L.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 80, S. 600. 1900.
[8]) Mosse, M.: Zitiert auf S. 618.
[9]) Lopéz-Suárez, J.: Biochem. Zeitschr. Bd. 46, S. 490. 1912.
[10]) Edinger, L.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 29, S. 247. 1882.
[11]) Fränkel, S.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 48, S. 63. 1891.
[12]) Bernard, Cl.: Zitiert auf S. 592.
[13]) Lépine: Gaz. méd. de Paris 1873.
[14]) Sehrwald, E.: Münch. med. Wochenschr. 1889, Nr. 36, S. 177.
[15]) Fitzgerald, M.: Proc. of the roy. soc. of London, Ser. B, Bd. 83. 1910.
[16]) Nussbaum: Zitiert auf S. 608. [17]) Greenwood, Miß: Zitiert auf S. 606.
[18]) Unna, P. G. u. E. T. Wissig: Zitiert auf S. 609.
[19]) Schulz, H.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 27, S. 454. 1882.
[20]) Maly, R.: Hermanns Handb. Bd. V. 1883.
[21]) Liebermann, L.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 50, S. 25. 1891.
[22]) Rosemann, R.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 118, S. 467. 1907; Bd. 142, S. 208. 1911; Bd. 166, S. 609. 1917.

bewiesen. Die Vorstellung, daß die Belegzellen vielleicht die Eigenschaft haben, Kochsalz aus dem Blute aufzunehmen und in sich zu speichern, gewinnt auch auf Grund der Versuche Boenheims[1]) am Froschmagen an Wahrscheinlichkeit. Viele Untersucher haben die Entwicklung der beiden Zellarten während der Embryonalperiode und die erste Entstehung der Sekretionsprodukte Pepsin und Salzsäure zur Lösung des Problems herangezogen.

Wolffhügel[2]) stellte fest, daß beim neugeborenen Kaninchen und Hund die Pepsinbildung erst einige Tage nach der Geburt einsetzt und erst dann die Belegzellen die Membrana propria stärker vorwölben. Nach Nussbaum[3]) haben embryonale Mägen ohne Pepsinbildung auch keine Belegzellen. Sewall[4]) konstatierte hingegen an Schafembryonen, daß hier die Belegzellen zuerst differenziert werden und mit der späteren Differenzierung der Hauptzellen die Pepsinbildung einsetzt. Bei Schaf, Katze und Hund soll nach ihm kurz vor der Geburt noch kein Pepsin vorhanden sein. Beim Rinde soll nach Moriggia[5]) schon am Ende der Fetalperiode die Magenverdauung einsetzen, beim Menschen ist nach Huppert[6]) schon im 6. Embryonalmonat, nach Zweifel[7]) beim Neugeborenen Pepsin vorhanden. Gmelin[8]), der den Magen neugeborener Hunde untersuchte, unterscheidet neben Belegzellen Zellen epithelialen Charakters, aus denen er parallel mit dem Auftreten der Pepsinbildung die Hauptzellen hervorgehen läßt. Ganz abgesehen davon, daß das Fehlen der Pepsinbildung beim neugeborenen Hunde keineswegs bewiesen ist, im Gegenteil das Vorhandensein des Fermentes bei der Geburt von verschiedenen Autoren nachgewiesen wurde, kann ich die histologischen Befunde Gmelins auf Grund eigener Untersuchungen nicht bestätigen. Im Magen des neugeborenen Hundes sind vielmehr bereits beide Zellarten vorhanden. Auch bei neugeborenen Katzen, die noch nicht gesaugt hatten, ließ sich in der Magenschleimhaut reichlich Pepsin nachweisen und im histologischen Bild das Vorhandensein beider Zellarten feststellen.

Ein besonderes Interesse für diese Fragen gewinnt das histologische Bild des Magens bei Winterschläfern zur Zeit des Winterschlafes. Die Angabe Rolletts[9]), daß der Magen der Fledermaus zur Zeit des Winterschlafes keine Belegzellen enthält, finde ich beim Igel nicht bestätigt, im Gegenteil sind hier gerade die Belegzellen reichlich vorhanden. Wenden wir uns nun zur feineren histophysiologischen Analyse der beiden Zellarten, so sind es formaloptische Gebilde dreierlei Art, welche wir in den Magendrüsenzellen für die *Frage der Sekretbereitung* heranziehen müssen, *das Granoplasma, die Granula im Sinne Altmanns und die Chloride.*

Wir haben bereits betrachtet, daß das *Granoplasma* ausschließlich in den Hauptzellen vorkommt, bzw. in den Zellarten, welche den Hauptzellen des Säugerfundus entsprechen. Es spricht vieles dafür, daß diese Substanz in dem „Nucleoproteid" enthalten ist, das Schumow-Simanowsky[10]), Pekelharing[11]) und Nencki und Sieber[12]) aus dem Magensaft und der Magenschleimhaut gewannen. Pekelharing und Nencki und Sieber glaubten, daß dieser komplizierte chemische Körper, welcher Eisen und Lecithin enthielt und bei seiner Spaltung Pentose gab, mit dem Pepsin identisch sei. Es dürfte sich hier aber

[1]) Boenheim: Biochem. Zeitschr. Bd. 90. 1918.
[2]) Wolffhügel, G.: Zeitschr. f. Biol. Bd. 12, S. 217. 1876.
[3]) Nussbaum, M.: Zitiert auf S. 608.
[4]) Sewall, H.: Journ. of physiol. Bd. 1. 1879.
[5]) Moriggia: Jahresber. f. Tierchem. Bd. 5. 1875.
[6]) Huppert, zit. nach Gmelin.
[7]) Zweifel: Untersuchungen über den Verdauungsapparat der Neugeborenen. Berlin 1874.
[8]) Gmelin, W.: Zitiert auf S. 610.
[9]) Rollett, A.: Zitiert auf S. 616.
[10]) Schumow-Simanowsky, E. O.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 33, S. 336. 1896.
[11]) Pekelharing, C. A.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 22, S. 233. 1896 u. Bd. 38, S. 8. 1902.
[12]) Nencki, M. u. N. Sieber: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 32, S. 291. 1901.

wahrscheinlich um eine Adsorption des Fermentes an dieses Substanzgemisch handeln, und es kann auch nicht als erwiesen gelten, daß das zugleich mit dieser Substanz nachgewiesene Pepsin ursprünglich an die Substanz gebunden in den Hauptzellen lag, da bei den angewandten Methoden die ganze Magenschleimhaut, zugleich die Belegzellen als Ausgangsmaterial zugrunde lag. Es sei erwähnt, daß man nach meinen Beobachtungen auch mit verdünnter Sodalösung diese Substanz ausziehen kann, wobei sich dann gleichzeitig Pepsinogen nachweisen läßt. Es kann heute kaum einem Zweifel mehr unterliegen, daß das Granoplasma, welches im frischen Präparat in Gestalt tropfiger Gebilde erscheint, von vielen Untersuchern für den Träger des Pepsinogens angesehen wurde.

Unna und Wissig[1]) sprechen die Ansicht aus, daß diese Substanz mit dem Antipepsin in Beziehung steht, eine Anschauung, gegen die sich vieles einwenden läßt, vor allem die große Empfindlichkeit der Hauptzellen gegen Salzsäure und Pepsinsalzsäure, auch im formolfixierten Präparat.

Das Granoplasma der Hauptzellen ist durch seine elektive Affinität zu basischen Farbstoffen gut charakterisiert und gerade hierdurch von den eigentlichen Granulis der Hauptzellen unterschieden. Es ist darum auch vieles dagegen einzuwenden, wenn Aschoff[2]), die Anschauungen früherer Autoren teilend, die von Kokubo[3]) mit Kresylviolett dargestellten Gebilde der Hauptzellen als Granula bezeichnet. Metzner hat mit seiner Methode in den Hauptzellen des Kaninchens opakblaue Granula erhalten, es muß hier weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, ob diese Granula mit dem Granoplasma identisch sind. Dasselbe gilt für die von Hamperl[1]) mit besonderer Methode in den Hauptzellen dargestellten Gebilde. Neben dem Granoplasma kommen nun aber in den Hauptzellen auch *echte Granula* vor, und es dürfte sich bei Betrachtung der Zellen in frischem ungefärbten Zustand wohl nicht entscheiden lassen, welche der vorhandenen Körnchengebilde den Granulis, welche den Granoplasmatropfen entsprechen. Wenden wir aber die üblichen Granulafärbungen, die Altmannsche oder Heidenhainsche Methode an, so finden wir in den Hauptzellen diese Granula, wenn auch oft in so geringer Menge, daß sie von einigen Untersuchern, z. B. Unna und Wissig, überhaupt hier übersehen worden sind. Was uns an solchen Bildern auffällt, ist die gleichzeitige Darstellung von Körnchen derselben Art in den Belegzellen, wo sie nie übersehen worden sind. Ich möchte hier einfügen, daß es mir an formolfixiertem Material gelungen ist, bei Anwendung eines besonderen Färbeverfahrens diese Granula der Haupt- und Belegzellen mit einer basischen Farbe, dem polychromen Methylenblau, darzustellen. Betrachten wir die funktionellen Veränderungen dieser Gebilde, die wir besser Plastosomen nennen, zunächst bei den niederen Wirbeltieren, so liegen darüber Untersuchungen von Kahle[5]) bei der Landschildkröte vor. Untersucht man die Fundusschleimhaut dieser Tiere, so kann man helle und dunkle Zellen unterscheiden. Bei Anwendung der Altmannschen oder Heidenhainschen Methode enthalten die dunklen Zellen Granula. Bei Tieren, die länger gehungert haben, und bei solchen, welche während des Winterschlafs oder danach vor der Nahrungsaufnahme untersucht wurden, bestanden die Zellen aus einer mit Granulis dicht erfüllten basalen Zone und einer granulafreien Innenzone, die sich nach Altmann homogen gelblich, nach Heidenhain diffus färbte. 6 Stunden nach der Fütterung waren die Granula an Zahl vermindert, mehr nach der Zellmitte gerückt, der granulafreie Innen-

[1]) Unna, P. G. u. E. T. Wissig: Zitiert auf S. 609.
[2]) Aschoff, L.: Zitiert auf S. 603.
[3]) Kokubo: Orth-Festschrift, Berlin 1903.
[1]) Hamperl, H.: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 259. S. 179. 1926.
[5]) Kahle, H.: Zitiert auf S. 551.

saum verschmälert. 12 Stunden nach der Fütterung waren sie mehr in Haufen gerückt und helle Kanäle zwischen ihnen sichtbar. 24 Stunden nach der Fütterung hatten sie etwas zugenommen, der homogene Innensaum war noch verschmälert. Auf Pilocarpin wurden die Zellen nie ganz granulafrei. Braitmaier[1]), welcher mit der Heidenhainschen Methode den Drüsenmagen der Taube im Hunger und bei der Tätigkeit untersuchte, fand, daß hier die Granula im Hunger parallel der Aufladung mit Fermentvorstufe sich anhäuften, während sie bei der Tätigkeit abnahmen. Können wir nun bei den Amphibien, Reptilien und Vögeln nicht entscheiden, inwieweit die erhaltenen Bilder auf die mit den Granulis verknüpften histophysiologischen Vorgänge in den Haupt- bzw. Belegzellen zu beziehen sind — dürften ja doch die Fundusdrüsenzellen hier den Charakter der beiden Zellarten des Säugerfundus in einer Zellform vereinigen —, so ist eine solche Entscheidung bei den Säugetieren besser zu treffen.

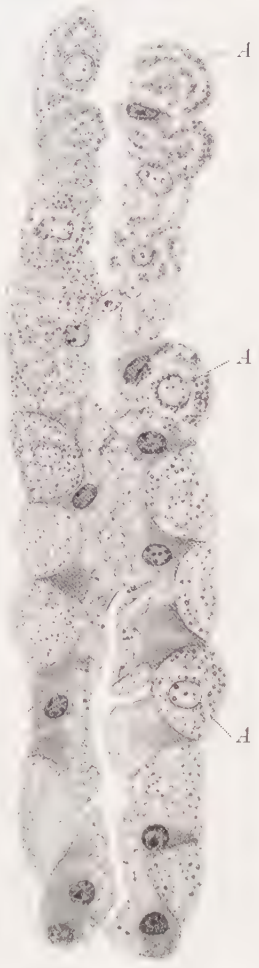


Abb. 164. Längsschnitt durch eine Fundusdrüse des Kaninchens. *H* Drüsenhals; *K* Drüsenkörper; *A* Belegzelle mit Sekretcapillaren; *B* Hauptzelle. (Nach Müller.)

E. Müller[2]) fand beim Kaninchen mit Eisenhämatoxylin-Rubinfärbung die Hauptzellen außen homogen, innen gekörnt, die Belegzellen mit blaugefärbten Körnern in verschiedener Anordnung erfüllt (Abb. 164). Während im Hunger die Hauptzellen mit großen schwarzgefärbten Granulis erfüllt sind und in der Grundsubstanz feine, mit der Längsachse des Zellkörpers parallel verlaufende Fäden enthalten, die auch von Altmann, Zimmermann[3]) und von mir gesehen worden sind, schwinden bei der Tätigkeit die Körner in der Außenzone und machen vor ihrer Ausstoßung eine Metamorphose durch, die sich am Verlust ihrer Konservierbarkeit und Färbbarkeit erkennen läßt. Noll und Sokoloff[4]) sahen beim Hunde im Altmann-Präparat fuchsinophile Granula nur im Zellnetz und Randsaum der Hauptzellen und nicht alle Zellen im gleichen Stadium der Sekretfüllung. In den Belegzellen waren die Granula ziemlich gleichmäßig verteilt, fehlten aber manchmal um den Kern herum oder an einer beliebigen Stelle der Zelle und am zugespitzten Lumenende. Bei der Tätigkeit zeigten die Hauptzellen keine bestimmten Veränderungen, in den Belegzellen waren die Granula manchmal größer, ohne daß der Zellumfang zugenommen hatte. Die Hauptzellen zeigten im Altmann-Präparat eine basale, stärker färbbare protoplasmatische Zone und eine Abnahme der Granula an Zahl und Größe. Es seien diesen Untersuchungen noch eigene an Hunde- und Katzenmägen hinzugefügt. Ich konnte hierbei feststellen, daß im Hunger die Granula der Belegzellen

[1]) Braitmaier, H.: Inaug.-Dissert. Tübingen 1904.
[2]) Müller, E.: Zitiert auf S. 563.
[3]) Zimmermann, K. W.: Zitiert auf S. 558.
[4]) Noll, A. u. A. Sokoloff: Zitiert auf S. 613.

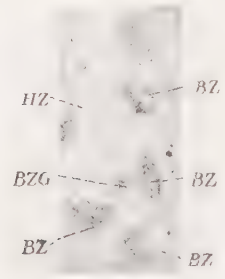


Abb. 165. Längsschnitt einer Fundusdrüse aus dem Ruhemagen einer Katze. Chloridmethode. Mikrophotogramm Zeiß, Objektiv Apochr. 4, Proj.-Ok. 4. Man sieht die mit Ag_2Cl-Körnchen erfüllten Belegzellen (*BZ*), alle Belegzellengänge zum Hauptlumen, bis auf einen (*BZG*), sowie das Hauptlumen, sind körnchenfrei, in den Hauptzellen (*HZ*) keine Körnchen. (Nach Groebbels.)

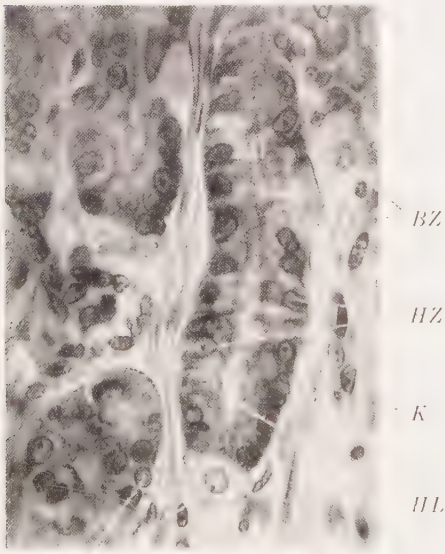


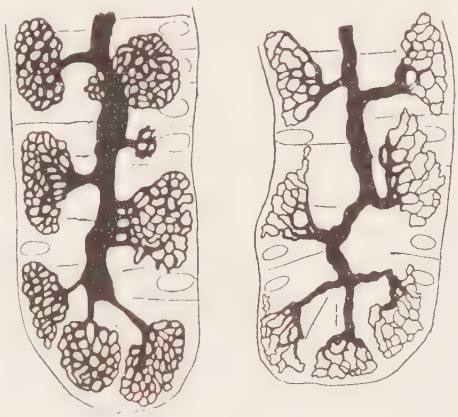
Abb. 166. Längs- und quergetroffene Fundusdrüsen aus dem Magen einer Katze, die 7 Tage hungerte. Chloridmethode, Nachfärbung mit Toluidinblau. Mikrophotogramm Zeiß, Objektiv Apochr. 4, Proj.-Ok. 4. Nur noch spärliche Ag_2Cl-Körnchen (*K*) in der Membrana propria. Belegzellen (*BZ*) körnchenfrei, einzelne Körnchen am Zellrand. In den Gängen der Belegzellen zum Hauptlumen und im Hauptlumen keine Körnchen. Hauptzellen (*HZ*) und alle Kerne mit Toluidinblau gefärbt. (Nach Groebbels.)

nicht merklich abnehmen, wie dies auch Noll und Sokoloff[1]) im Gegensatz zu E. Müller[2]), Kolossow[3]), Zimmermann[4]) und Pirone[5]) fanden. Es scheint also die Annahme berechtigt, daß die Belegzelle ihre granulären Präprodukte während der Tätigkeit ständig neu bildet. Es ist im Rahmen der Granulalehre berechtigt, die Granula der Fundusdrüsen beim Säuger mit der Bildung des Pepsins in Beziehung zu setzen, da diese Gebilde sich aber in beiden Zellarten finden, dürfte eine Entscheidung darüber, ob nur die Belegzellen oder die Hauptzellen oder aber beide Zellarten an der Pepsinbildung beteiligt sind, auf Grund der bisher eingeschlagenen Methoden kaum möglich sein.

Wenden wir uns nun zur *Bildung der Salzsäure*, so wurde oben die Ansicht ausgesprochen, daß die Salzsäurebildung aus dem Kochsalz erfolgt. Ich[6]) konnte an Hand meiner Chloridmethode an Hunde- und Katzenmägen den Beweis erbringen, daß die Belegzellen Chloride enthalten, welche den histophysiologischen Ausdruck einer Salzsäurebildung und Absonderung darstellen (Abb. 165 u. 166). Behandelt man die Fundusschleimhaut von Hund und Katze mit meiner Chloridmethode, so bräunen sich das Zwischengewebe und die Belegzellen, die Hauptzellen bleiben hingegen glasighell ungebräunt. Gleichzeitig treten bei der Methode Ag_2Cl-Körnchen auf, die streng lokalisiert sind. Man findet sie im Zwischengewebe, oft strangartig angeordnet, sieht sie vereinzelt in feinen Gängen zwischen zwei Hauptzellen, man beobachtet sie schließlich bei Tieren, die nicht länger gehungert haben, stets in den Belegzellen, aber nie in den Hauptzellen und niemals in den Kernen. Das, was uns veranlassen muß, dieses Niederschlagsbild als den Ausdruck eines physiologischen Vorgangs aufzufassen, ist

[1]) Noll, A. u. A. Sokoloff: Zitiert auf S. 613.
[2]) Müller, E.: Zitiert auf S. 563.
[3]) Kolossow, A.: Zitiert auf S. 558.
[4]) Zimmermann, K. W.: Zitiert auf S. 558.
[5]) Pirone, R.: Zitiert auf S. 612.
[6]) Groebbels, F.: Zitiert auf S. 606.

seine typische Abhängigkeit in Lokalisation und Menge vom Funktionszustand des Magens. Im Ruhemagen finden sich die Körnchen in den Belegzellen zumeist in einer lumenseits vom Kern gelegenen Zone, die Randzone der Zelle bleibt körnchenfrei. Das Hauptlumen der Drüse und die Gänge der Belegzellen zum Hauptlumen enthalten die Körnchen nicht. Untersuchen wir hingegen einen Magen, der dem Tier in voller Verdauungstätigkeit entnommen wurde, so sind die Körnchen jetzt in den Belegzellen mehr auf das ganze Zellprotoplasma verteilt und sowohl im Hauptlumen wie in den Gängen der Belegzellen vorhanden, vielfach unter Beimischung einer gebräunten, wohl aus Eiweiß bestehenden Gerinnungsmasse. Wieder andere Bilder bieten die Mägen von 3 Katzen, welche 7—11 Tage gehungert hatten. Das Zwischengewebe ist jetzt körnchenarm, die Belegzellen sind körnchenfrei und nur am Rande der Zellen vereinzelt einige Körnchen sichtbar. Weder die Hauptlumina noch die Belegzellengänge enthalten Niederschläge.



a b

Abb. 167. Magen vom Kaninchen. a Fundusdrüse nach Golgis Silbermethode behandelt. Verdauungsstadium. Die Maschen sind dicker und dichter als beim Hungerstadium. b Fundusdrüse, Hungerstadium. (Nach Golgi.)

Um den Einfluß der Durchspülung festzustellen, durchspülte ich zwei der Hungertiere, nachdem ich sie getötet und etwas Fundusschleimhaut zur Untersuchung entnommen hatte, nach Zunähen des Magens von der Aorta aus mit Kochsalzlösung. Es ergab sich dann folgendes Bild. Dichte Niederschläge im Zwischengewebe, in Gängen zwischen den Hauptzellen, dagegen nicht in den Belegzellen und ihren Gängen zum Hauptlumen. Auf Grund dieser Befunde dürfte der Schluß berechtigt sein, daß die Belegzellen vital Chloride speichern, aus denen auf unbekannte Weise die Salzsäure gebildet wird. Die von mir erhaltenen Bilder zeigen nun weiterhin eine auffallende Übereinstimmung mit denen der Golgi-Methode [Golgi[1]), Langendorff und Laserstein[2]), Kolossow[3]), Zimmermann[4])] (Abb. 167). Es dürfte danach nicht zu bezweifeln sein, daß der Golgi-Reaktion Chloride irgendwie zugrunde liegen. Daß sich mit Silbernitrat gerade in den Belegzellen Chlorsilberniederschläge nachweisen lassen, hat auch Leschke[5]) gezeigt. Was die Frage der HCl-Bildung betrifft, so kommt Zimmermann[6]) neuerdings zu der Auffassung, daß die von den Haupt- und Belegzellen gelieferten Produkte erst durch besondere Sekrete der Sammelröhrenzellen in die Säure umgewandelt werden. Twort[7]) konnte im Magen von Säugetieren eine besondere Zellart nachweisen, die zwischen den Hauptzellen lag. Laroche[8]) beschrieb im Fundus des Hundes zwei Belegzellentypen. Ich habe in den Mägen von Hunden und Katzen Ähnliches gesehen. Dawson und Ivy[9]), welche an Hunden mit

[1]) Golgi, C.: Arch. ital. de biol. Bd. 19, S. 5. 1883; Bd. 51. 1909.
[2]) Langendorff, O. u. S. Laserstein: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 55. 1894.
[3]) Kolossow, A.: Zitiert auf S. 558. [4]) Zimmermann, K. W.: Zitiert auf S. 558.
[5]) Leschke, E.: Med. Klinik Bd. 21, S. 1145. 1925.
[6]) Zimmermann, K. W.: Ergebn. d. Physiol. Bd. 24, S. 281. 1925.
[7]) Twort, F. W.: Brit. journ. of exp. pathol. Bd. 5, S. 362. 1924.
[8]) Laroche: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 94, S. 362. 1926.
[9]) Dawson, A. B. u. A. C. Ivy: Americ. journ. of physiol. Bd. 73, S. 304. 1925.

kleinem Magen und Pylorusmagen die Ausscheidung von Farbstoffen untersuchten, fanden an dieser Ausscheidung besonders die Belegzellen beteiligt. Dawson[1]), der Hunde mit Pawlow-Mägen bestrahlte, fand dabei einen Zerfall der Hauptzellen, während sich die Belegzellen viel widerstandsfähiger erwiesen und zum Teil ganz ungeschädigt waren. Trotzdem war in den Versuchen die HCl-Sekretion vermindert oder sogar unterdrückt.

Aus zahlreichen Untersuchungen geht hervor, daß die *Sekretausstoßung in den Belegzellen an binnenzellige Sekretwege* geknüpft ist, die von Golgi als Endnetze, von E. Müller als Capillarkörbchen, von anderen als Korbcapillaren oder *Sekretcapillaren* bezeichnet worden sind. Es dürfte sich bei diesen Bildungen, welche bei den Granulamethoden als helle, zwischen den Körnchen gelegene Straßen in Erscheinung treten, nicht um morphologisierte, sondern um funktionell wechselnde Gebilde handeln.

Langendorff und Laserstein[2]), die mit der Golgi-Methode die Mägen verschiedener Wirbeltiere untersuchten, stellten sie als intracelluläre korbähnliche Geflechte dar. Bei Frosch und Salamander waren nur knollige Seitenzweige vorhanden, im Pylorus fehlten die Gebilde ganz, es waren nur die zentralen Gänge geschwärzt. Dieselben Autoren, ebenso Golgi[3]), Zimmermann[4]) und E. Müller[5]) konnten beobachten, daß die binnenzelligen Kanäle im Hunger dünner, bei der Verdauung verdickt und verbreitert sind, ein Befund, der im Hinblick auf meine Feststellungen verständlich wird.

Rina Monti[6]) hat im Drüsenmagen der *Vögel* mit Silbernitrat *pericelluläre Saftsysteme* dargestellt, die von Schreiner[7]) als intercelluläre Niederschläge gedeutet wurden. Ich konnte bei verschiedenen Vogelarten mit meiner Chloridmethode Niederschläge erzielen, die, im Zwischengewebe gelegen, sich zuweilen in Gestalt von Körnchenreihen fußförmig an die gebräunten Drüsenzellen anlegten, und halte die Anschauung Rina Montis für berechtigt. Die Drüsenzellen selber zeigten solche Niederschläge nie.

Was die *Drüsen im Muskelmagen der Vögel* betrifft, so wissen wir durch zahlreiche Untersuchungen, daß sie einen komplizierten Eiweißkörper absondern, welcher durch Erstarrung die sog. Hornschicht bildet. Die mikroskopische Betrachtung zeigt uns hier zunächst säulchen- oder fadenartige Gebilde, welche das Produkt der Sekretion der Drüsenzellen darstellen und in einer homogenen Masse, dem Sekretionsprodukt des Oberflächenepithels, liegen. Auf Zusatz von Kalilaugen werden diese Sekretfäden deutlicher. Je nach der Tierart in ihrer Anordnung verschieden, bilden sie bald direkt senkrecht in die Höhe steigende, bald unregelmäßig gewundene, bald ganz unregelmäßig angeordnete Fäden [Curschmann[8])]. Auch Doppelfäden kommen vor, die in der Weise entstehen, daß die Sekretfäden einer doppeltgegabelten Drüse aus jeder Gabel treten und zusammenkleben. Wiedersheim[9]) beschreibt die Verhältnisse in der Weise, daß von den granulierten Drüsenzellen lumenwärts erstarrende Sekretströme ausgehen und eine Sekretschale bilden, in der die Zelle ruht, während die Zelle nach der Propriaseite einen Hackenfortsatz zeigt, der eine Cuticularbildung darstellt. Auch intercelluläre Sekretmassen sind vorhanden und als intercelluläre Sekretwege von Bauer[10]) mit Osmiumsäure und der Heidenhainschen Methode dargestellt worden.

[1]) Dawson, A. B.: Americ. journ. of roentgenol. a. radium therapy Bd. 13, S. 320. 1925.
[2]) Langendorff, O. u. S. Laserstein: Zitiert auf S. 625.
[3]) Golgi, C.: Zitiert auf S. 625.
[4]) Zimmermann, K. W.: Zitiert auf S. 558.
[5]) Müller, E.: Zitiert auf S. 563.
[6]) Monti, Rina: Estratto del bolletino scientifico 1898, Nr. 2 u. 3.
[7]) Schreiner, K. E.: Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd. 68, S. 481. 1900.
[8]) Curschmann, H.: Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd. 16, S. 224. 1866.
[9]) Wiedersheim, R.: Arch. f. mikr. Anat. Bd. 8, S. 435. 1872.
[10]) Bauer, M.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 57, S. 653. 1901.

Die Drüsenzellen selber färben sich nach Pilliet[1]) mit Pikrocarmin dunkelrot, mit Hämatoxylin dunkelblau, mit Eosin-Methylgrün grün. Während es nach Bauer nicht gelingt, mit der Altmannschen Methode in den Zellen Granula zu erhalten, treten solche bei Fixierung nach Benda mit Formalin und ansteigender Chromsäure, nach Altmann oder in Müllerscher Flüssigkeit und anschließender Färbung mit Methylenblau oder Thionin in Erscheinung, desgleichen bei der Osmiumsäure-Safraninmethode. Die in dieser Weise dargestellten Granula liegen in dem dem Lumen zugewandten Teil der Zelle, verschmelzen teils schon intercellulär, teils erst später zu einem Sekretfaden und sind oft noch da, wo diese Fäden sich zu einem Zapfen vereinigt haben, als isolierte Gebilde sichtbar.

Wir haben noch den *Einfluß der Nervenreizung und Nervendurchschneidung* auf das histologische Bild der Magenschleimhaut zu betrachten. Fichera[2]) fand nach Vagusreizung die Haupt- und Belegzellen vergrößert, die Belegzellen stark granuliert. Di Cristina[3]), der die Verhältnisse am Hunde bei Fixierung nach Altmann und Färbung nach Galeotti untersuchte, verglich Normalbilder gefütterter und hungernder Tiere mit solchen, die er nach kürzerer oder längerer Vagusreizung erhielt.

Beim normalen Hunde enthielten die Hauptzellen 4 Stunden nach der Fütterung wenige runde oder längliche Granula peripher oder perinucleär. Im Kern waren nur spärliche Granula vorhanden. Die Belegzellen waren groß, mit Körnchen erfüllt und enthielten auch Vakuolen. Nach 20 Stunden Hungern waren im Zelleib der Hauptzellen nur spärliche, im Zellkern hingegen viele Granula nachweisbar. Der jetzt etwas kleinere Kern der Belegzellen enthielt sehr viele Körnchen.

Di Cristina glaubte auf Grund dieser Befunde eine Entstehung der Sekretgranula im Zellkern annehmen zu dürfen. Wurde der Vagus 10 Minuten lang 1 Stunde nach der Fütterung gereizt, so erschienen die Hauptzellen vakuolisiert und nicht selten granulafrei, die Kerne enthielten die Granula nur in geringer Menge. Die Belegzellen hingegen waren mit Granulis angefüllt, doch waren jetzt in ihren Kernen keine fuchsinophilen Körnchen mehr vorhanden. Die Granula schienen also auf den Nervenreiz hin aus den Kernen beider Zellarten ausgetreten zu sein.

Bei einem Hunde, der 20 Stunden vorher gehungert hatte, war das Bild nach Vagusreizung dasselbe. Bei einem Hunde, bei dem durch Druck eines um die Kardia gelegten Fadens 30 Tage lang ein Vagusreiz auf den Magen ausgelöst wurde, enthielten bei Untersuchung im Ruhezustand beide Zellarten und ihre Kerne viele Granula, die Hauptzellen auch stäbchenartige Gebilde.

Wenn die Anschauung di Cristinas über die Beteiligung der Kerne an der Bildung der Granula auch nicht als bewiesen gelten kann, so dürften seine Untersuchungen doch immerhin auf histophysiologische Vorgänge hinweisen, deren weitere Erforschung von Bedeutung scheint. Die nach kurzer Vagusreizung erhaltenen Bilder ähneln in manchem denen, die wir nach starker Sekretion durch Pilocarpin erhalten.

E. Müller[4]) fand hier bei der Katze 1 Stunde nach der Injektion beide Zellarten granulafrei, von rein protoplasmatischem Aussehen. Metzner sah beim pilocarpinisierten Kaninchen hingegen in den Belegzellen immer noch Granula, die in unregelmäßigen Haufen und Strängen angeordnet lagen und helle Lücken umfaßten.

[1]) Pilliet, A. H.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 38. 1886.
[2]) Fichera, G.: Ricer. laborat. anat. Roma Bd. X, 1. 1903.
[3]) di Cristina, G.: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 194, S. 32. 1908.
[4]) Müller, E.: Zitiert auf S. 563.

Sachs[1]), Bonnet[2]), Hamburger[3]), Zimmermann[4]) und Noll und Sokoloff[5]) konnten in den Belegzellen *Leukocyten* nachweisen. Bizzozero[6]) und E. Müller[7]) beobachteten in derselben Zellart bei Hund und Katze einen *geißeltragenden Spirillus*, einen Befund, den ich bestätigen kann. Ich konnte auch feststellen, daß dieser Bewohner der Magenschleimhaut, der sich in den Belegzellen, Belegzellengängen und im Hauptlumen normaler Mägen fand, auch in den Belegzellen eine lebhafte Vermehrung zeigte, ein Befund, der vielleicht darauf hinweisen konnte, daß in dieser Zellart keine freie Salzsäure vorhanden ist. Kahle[8]) hat bei der Landschildkröte *Wanderzellen* beschrieben, die bei Anwendung der Metznerschen Methode blaue Granula enthalten. Unna und Wissig[9]) fanden im Rattenmagen neben *Plasmazellen* im Drüsengebiet und *Mastzellen* in der Muscularis eine färberisch gut charakterisierte dritte Zellart, die sie als *Y-Zellen* bezeichnen und deren Verbreitung auf die nächste Umgebung des sekretorischen Schleimhautareals beschränkt ist.

E. Die Leber.

I. Allgemeiner Bau.

Die Leber stellt eine in verschiedener Weise angeordnete Drüse dar, in deren Masse zwei getrennte Röhren- oder Kanalsysteme verlaufen. Einmal das System der zu- und abführenden Blut- und Lymphgefäße, das die Aufgabe hat, die Leberzellen zu ernähren, die dem Betriebs- und Baustoffwechsel dienenden Produkte den Zellen zuzuführen und aus diesen gewisse Produkte aufzunehmen. Zweitens das System der Gallencapillaren, das das spezifische Baustoffwechselprodukt der Zellen, die Galle, aufnimmt und in die größeren Ausführungsgänge überleitet. Diese beiden Systeme sind stets durch eine Leberzelle getrennt, welche mit ihrer Basis an den Blut- bzw. Lymphstrom, mit ihren Seitenflächen an andere Leberzellen grenzt und mit ihrer ektoplasmatischen Oberflächengrenze die Wandung der Gallencapillaren bildet.

Die physiologischen Aufgaben der basalen und oberflächlichen Zellgrenze sind also verschiedene, indem die Zelle durch erstere die zur Verarbeitung herangeführten Stoffe aufnimmt bzw. Produkte abgibt, durch letztere ihr spezifisches Sekretionsprodukt, die Galle, ausscheidet. Wo das Organ einen netzförmigen tubulösen Bau zeigt, können wir sehen, daß der durch die Oberfläche stets zweier Zellen formierte Gallencapillarraum das Drüsenlumen der anderen Drüsen darstellt, das hier aber nicht blind endet, sondern in andere gleiche Bildungen übergeht, eine Anordnung, der die Umgestaltung der Drüsenendstücke zu verzweigten Drüsenbalken entspricht.

Betrachten wir das Blutgefäßsystem der Leber, so fällt vor allem seine reiche Entwicklung auf und die große Berührungsfläche, mit denen das Drüsenparenchym im Gegensatz zu anderen Drüsen hier mit dem Blutstrom in Beziehung tritt. Wir verstehen diese reichliche Blutversorgung aus der bedeutenden und vielseitigen Rolle der Leber im Stoffwechsel. Beim Maulwurf ist nach Pfuhl[10]) das relative Lebergewicht besonders groß, das ganze Gefäßsystem auffallend weit, das venöse System ohne Muskulatur. Es kann auf diese Weise der Blutstrom sehr ausgiebig und langsam die Drüse passieren und damit dem intensiven Stoffwechsel dieser Tierart sich besser anpassen.

Auch das System der Lymphbahnen zeigt in der Leber eine reiche Entwicklung. Neben oberflächlichen und interlobulären Lymphgefäßen besitzt die Leber nach Mac Gillavry[11]) noch ein Lymphsystem für die einzelnen Leberläppchen. Diese Räume, welche die Blutgefäße umgeben und die Basis der Zellen begrenzen, haben eine besondere Wandung [Mac Gillavry[11]), Disse[12])] und lassen sich von den Lymphgefäßen aus injizieren [Disse[12])]. Sie sind bei Fischen, Amphibien und Reptilien ausgedehnter und treten hier als Wanderungswege lymphoider Wanderzellen in Erscheinung.

[1]) Sachs, A.: Inaug.-Dissert. Breslau 1886.
[2]) Bonnet, R.: Zitiert auf S. 558. [3]) Hamburger, K.: Zitiert auf S. 608.
[4]) Zimmermann, K. W.: Zitiert auf S. 558.
[5]) Noll, A. u. A. Sokoloff: Zitiert auf S. 613.
[6]) Bizzozero, G.: Zitiert auf S. 615. [7]) Müller, E.: Zitiert auf S. 563.
[8]) Kahle, H.: Zitiert auf S. 551.
[9]) Unna, P. G. u. E. T. Wissig: Zitiert auf S. 609.
[10]) Pfuhl, W.: Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 1: Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 72, S. 545. 1924.
[11]) Mac Gillavry: Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss., Wien. Mathem.-naturw. K. 2, Bd. 50, S. 207. 1864.
[12]) Disse, J.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 36, S. 203. 1890.

Unter den Elementen, welche die Blutgefäßwände formieren, haben die Sternzellen eine besondere histophysiologische Bedeutung. Sie stellen bei den Säugetieren nach v. KUPFFER[1]) einen Bestandteil des Endothels der Pfortadercapillaren dar und bilden mit ihren protoplasmatischen Ausläufern ein Syncytium mit kernhaltigen Knotenpunkten, das in besonderem Grade die Eigenschaft der Phagocytose besitzt.

Das ausführende System der Gallencapillaren bildet nach BRAUS[2]) außer bei Myxinoiden überall Gallencapillarnetze. Von diesen Netzen können blind endende Seitenäste, Seitencapillaren, ausgehen. Die Verbindung dieses Systems mit der Zelle kann aber noch weiter gehen, indem es zu binnenzelligen Gallencapillaren kommt, welche sich in die Drüsenlumina öffnen. BRAUS unterscheidet die Gallencapillarmaschen als unicelluläre oder monocytische, wenn sie eine Zelle umschließen, als pluricelluläre oder polycytische, wenn sie zwei oder mehrere Zellen umfassen. Die polycytischen Maschen umschließen entweder als vasozonale ein Blutgefäß oder als cytozonale nur Zellen.

Der Übergang der Gallencapillaren in die Ausführungsgänge geschieht in der Weise, daß an die Stelle der Leberzellen mit oder ohne Übergangsstufen Pflasterepithelzellen treten und das Lumen der Kanäle sich dabei allmählich erweitert.

Die Betrachtung der Leber und ihres Baues in der Wirbeltierreihe zeigt uns, daß in der Ausbildung des Parenchyms und seiner beiden Capillarsysteme funktionelle Gesichtspunkte der Beanspruchung des Organs im Stoffwechsel zum Ausdruck kommen. Die Leber der Fische ist nach BRAUS eine netzförmige tubulöse Drüse, deren Schläuche ein Balkenwerk bilden. Die Gallencapillaren sind fein, liegen streng axial und zeigen manchmal intercelluläre Aussackungen, aber keine größeren Seitencapillaren. Die Leber der Amphibien zeigt keinen rein tubulösen Bau, ihre Zellbalken sind nicht überall gleich dick. Die Gallencapillaren bestehen hier aus Zentral- und Seitencapillaren, welch letztere bei den Urodelen sehr lang und manchmal verzweigt sind. In der Reptilienleber, einer zusammengesetzt tubulösen Drüse, sind die Gallencapillaren meist von ungleicher Weite und besitzen nur spärliche Seitenzweige. Die Leber der Vögel schließt sich in ihrer Zellanordnung mehr der Säugetierleber, in ihrem Gallencapillarsystem hingegen ganz dem Reptilientypus an. Die Leber der Säugetiere ist aus Leberläppchen (Acini, Lobuli, Insulae) zusammengesetzt, an deren Peripherie, in Bindegewebe eingebettet, die Pfortader-, Leberarterienäste und Gallengänge verlaufen. Im Zentrum eines jeden Läppchens liegt eine Lebervene. Innerhalb der Acini sind die Leberzellen und Gefäße verschieden angeordnet. Im fetalen Leben besteht noch ein tubulöser Bau, der in eine Läppchenbildung übergeht, in der Weise, daß bei der Geburt jedes Läppchen mehreren Acini des ausgewachsenen Organes entspricht und eine radiäre Anordnung der Zellbalken und Gefäße annimmt. Beim Ameisenigel besteht der tubulöse Bau der Drüse auch während des Lebens fort. Beim Schnabeltier und einigen anderen Säugetieren sind an Stelle der Schläuche zusammenhängende Leberzellmassen vorhanden. Die Leber der Säugetiere zeigt eine viel reichlichere Entwicklung der Blutgefäße und Gallencapillaren. Die Gallencapillaren sind überall zu monocytischen Netzen vereinigt [BRAUS[2])].

Die Leberzellen zeigen vielfach *zwei und mehr Kerne*. LEONARD[3]) beobachtete zweikernige Leberzellen beim Grasfrosch, bei den Säugetieren ist eine Zwei- und Mehrkernigkeit von REMAK[4]), KÖLLIKER, R. HEIDENHAIN, RANVIER, BRAUS, REINKE[5]) u. a. beschrieben worden. MÜNZER[6]), der diese Frage neuerdings eingehend untersucht hat, kommt zu folgenden Feststellungen. Die Zweikernigkeit der Leberzellen kommt in verschiedenen Wirbeltierklassen zur Beobachtung, ist aber vor allem für die Leber der Säugetiere charakteristisch, bei denen der Gehalt an zweikernigen Zellen durchschnittlich 1—20% beträgt. Der Prozentgehalt an zweikernigen Zellen ist für jede Spezies ziemlich konstant, die höchsten Werte hat das Kaninchen mit 20%, der Mensch mit ungefähr 10% steht in der Mitte. Von den niederen Wirbeltieren haben die Amphibien einen größeren Prozentsatz (durchschnittlich 0,3—0,6%). Die Zahl der zweikernigen Zellen ist in allen Leberabschnitten gleich, drei- und mehrkernige Zellen sind bei normalen Tieren nur selten.

[1]) v. KUPFFER, C.: Zitiert auf S. 617. [2]) BRAUS, H.: Zitiert auf S. 558.
[3]) LEONARD, ALICE: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. Suppl. 1884.
[4]) REMAK: Arch. f. Anat. Bd. 99. 1854.
[5]) REINKE, FR.: Verhandl. d. anat. Ges., XII. Versamml. 1899.
[6]) MÜNZER, F.T.: Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 98, S. 249. 1923 u. Bd. 104, S. 138. 1925.

Die Prozentzahl zweikerniger Zellen in den verschiedenen Leberregionen. (Nach Münzer.)

Nr.	Spezies	Rechter Lappen				Mittellappen				Linker Lappen				Differenz der extremen Werte
		Gesamtzahl gezählter Zellen	Davon großkernige Zellen	Davon zweikernige Zellen	Zweikernige Zellen in %	Gesamtzahl gezählter Zellen	Davon großkernige Zellen	Davon zweikernige Zellen	Zweikernige Zellen in %	Gesamtzahl gezählter Zellen	Davon großkernige Zellen	Davon zweikernige Zellen	Zweikernige Zellen in %	
1	Ratte, ♂	1518	19	244	16,074	1774	21	246	16,69	1375	28	219	15,928	0,762%
2	Kaninchen, 5 Tage alt	460	—	5	1,0	461	6	4	0,86	693	-	5	0,72	0,28%
3	Kaninchen, 12 Tage alt	1280	9	14	1,093	1081	7	11	1,02	1138	12	12	1,05	0,073%
4	Kaninchen, 21 Tage alt	1356	18	68	5,015	1248	11	54	4,488	1578	5	72	4,563	0,527%
5	Kaninchen, ungef. 2 Jahre alt	706	11	143	20,27	794	18	163	20,53	768	17	162	21,9	0,82%
6	Meerschweinchen, ♂, 5 bis 6 Monate alt	3989	10	119	2,732	4194	15	140	3,338	4142	13	132	3,187	0,606%
7	Ziege, ♂, 3 Tage alt	3927	39	49	1,248	2771	18	39	1,407	2647	28	36	1,360	0,159%
8	Maulwurf, ♂	2680	39	0	0	2524	40	0	0	2567	26	0	0	0%

Im Gegensatz zu den Angaben von Beale und Budge ist eine Zweikernigkeit im Embryonalleben selten. Auch das neugeborene Tier besitzt nur spärliche zweikernige Zellen. Nach der Geburt bleibt diese Zahl zuerst ziemlich konstant, nimmt dann zu, um mit vollendetem Wachstum ihr Maximum zu erreichen. Was die physiologischen Einflüsse betrifft, so scheint die Zahl der zweikernigen Zellen nach Beobachtungen am Maulwurf im Frühjahr anzusteigen, auch scheint hier eine gewisse Abhängigkeit vom wechselnden Zustand der Geschlechtsorgane zu bestehen. So fanden sich die höchsten Werte der Zweikernigkeit bei graviden bzw. lactierenden Weibchen des Meerschweinchens, Ziesels, Igels und Hundes. Doch wurde diese Erscheinung bei anderen Spezies, z. B. beim Rinde, vermißt. Hier war aber eine deutliche Zunahme nach der Kastration des männlichen Tieres nachweisbar.

Nach weiteren Untersuchungen von Münzer tritt beim Kaninchen nach intravenöser Injektion von Tusche und Hammelblutserum eine Vermehrung der zweikernigen Leberzellen auf. Beim Meerschweinchen nehmen die zweikernigen Leberzellen bei Mast zu, bei Hunger ab. Die Vermehrung ist bei Eiweißfütterung am stärksten, bei Fettfütterung weniger und bei Fütterung mit Zucker am wenigsten ausgesprochen. Die Mehrkernigkeit der Leberzellen kann ihre Entstehung einer mitotischen oder amitotischen Kernteilung verdanken.

Nauwerck[1]) und Reinke[2]) sprachen sich für eine Amitose aus, Münzer[3]) gelangt zu derselben Auffassung.

Nach den Untersuchungen Illings[4]) an Haussäugetieren ist die zweikernige Leberzelle nicht größer als die einkernige, manchmal kleiner. Zwischen der Größe der Läppchen und der einzelnen

[1]) Nauwerck: Dtsch. med. Wochenschr. 1893, Nr. 35.

[2]) Reinke, Fr.: Zitiert auf S. 629.

[3]) Münzer, F. T.: Zitiert auf S. 629.

[4]) Illing, G.: Anat. Anz. Bd. 26, S. 177. 1905.

Der Einfluß des Geschlechtes und besonders der Gravidität auf die Zweikernigkeit der Leberzellen beim Meerschweinchen. (Nach MÜNZER.)

Nr.	Geschlecht, Alter	Gesamtzahl gezählter Zellen	Davon großkernige Zellen	Davon zweikernige Zellen	Zweikernige Zellen in %	Großkernige Zellen in %
1	♂, Alter ? 15. V. 1921	5241	23	188	3,587	0,439
2	♂, mindestens 2 Jahre alt, 780 g schwer, 28. VII. 1921	3753	17	230	6,128	0,453
3	♂, über 2 Jahre alt, 620 g schwer, 4. VIII. 1921	5047	19	233	4,616	0,376
4	♂, über 2 Jahre alt, 680 g schwer, 16. IX. 1921	5461	35	318	5,823	0,659
5	♀, jung, gravid (Beginn), 15. V. 1921	4028	12	209	5,188	0,298
6	♀, jung, gravid, 15. V. 1921	4003	21	286	7,144	0,524
7	♀, etwa 6 Monate alt, gravid, 7. VII. 1921	4565	40	316	6,922	0,876
8	♀, lactierend, 7. VII. 1921	4378	61	415	9,479	1,392
9	♀, über 2 Jahre alt, drei- bis viermal geworfen, etwa 5 Tage post partum, 570 g schwer	5224	21	485	9,284	0,402
10	♀, über 2 Jahre alt, 4 Wochen post partum, 550 g schwer, 18. VIII. 1921	4217	17	405	9,604	0,403

Die Zweikernigkeit der Leberzellen von Talpa europaea während verschiedener Jahreszeiten. (Nach MÜNZER.)

Nr.	Jahreszeit, Geschlecht	Gesamtzahl gezählter Zellen	Davon großkernige Zellen	Davon zweikernige Zellen	Zweikernige Zellen in %	Großkernige Zellen in %
1	7. II. 1913, Geschlecht ?	4730	6	4 (+ 1 fragliche Zelle)	0,0845	0,13
2	5. III. 1913, Geschlecht ?	4132	0	10	0.242	0
3	Juli, ♂	3670	52	0	0	1,41
4	Juli 1921, Geschlecht ? (junges Tier)	5105	3	1	0,0195	0,058
5	8. VIII. 1919	2567	35	21	0.818	1,363
6	28. X. 1914, ♂	4345	2	0	0	0,046
7	15. XII. 1920, ♂ (junges Tier)	4057	16	7	0,173	0,394
8	30. XII. 1912 (Geschlecht ?)	3723	16	4	0,107	0,43

Der Einfluß der Kastration auf die Zweikernigkeit der Leberzellen beim Rind. (Nach MÜNZER.)

Nr.	Geschlecht, Alter	Gesamtzahl gezählter Zellen	Davon großkernige Zellen	Davon zweikernige Zellen	Zweikernige Zellen in %	Großkernige Zellen in %
1	♂ (Stier), 4 Jahre alt, 13. VI. 1921	7308	306	180	2,463	4,187
2	♂ (Stier), 3—4 Jahre alt, April 1921	3030	76	78	2,57	2,50
3	♀ (Kalbin), 1 Jahr alt, 14. IX. 1921	4767	211	48	1,007	4,426
4	(Kalbin), 2 Jahre alt, Juli 1921	4934	164	93	1,885	3,323
5	♀ (Kuh), 8—9 Jahre alt, fünf- bis sechsmal gekalbt, zuletzt vor $5^1/_2$ Monaten, 21. VII. 1921	6266	334	165	2,633	5,33
6	♀ (Kuh), 18 Jahre alt, 24. IV. 1921	5113	316	116	2,268	6,18
7	♀ (Kuh), 20 Jahre alt, 13mal gekalbt, zuletzt vor 1 Jahr, Juli 1921	4539	164	113	2,489	3,679
8	♀ (Kuh), 6 Jahre alt, gravid (etwa 5. Monat)	4671	114	84	1,798	2,44
9	♂ (Ochs), 15 Monate alt, 25. IX. 1921	4795	198	141	2,940	4,337
10	♂ (Ochs), 30 Monate alt, 24. IX. 1921	4435	200	169	3,810	4,509
11	♂ (Ochs), 4 Jahre alt, 13. VI. 1921	6895	243	303	4,394	3,524
12	♂ (Ochs), 4 Jahre alt	4491	164	192	4,276	3,651

Zellen, die sie bilden, besteht eine ungefähre Parallele, was sowohl für das wachsende wie erwachsene Tier Geltung hat.

Die Betrachtung der Leberzelle geht am besten vom *lebenden, überlebenden und frisch in indifferenten Flüssigkeiten untersuchten Objekt* aus. Langley[1]) hat die Leberzelle im Leben an Eidechsen und Blindschleichen untersucht, über das Aussehen der überlebenden und frischen Zelle liegen zahlreiche Beobachtungen vor. Wir können die Leberzelle als eine cytoplasmatische Masse ansehen, in welche die paraplasmatischen Substanzen des Betriebs- und Baustoffwechsels eingeschlossen sind. Das Cytoplasma bildet auch hier ein Netzwerk (v. Kupffer, Klein, R. Heidenhain, Langley, Ranvier u. a.). Launoy[2]) und Fiessinger[3]), welche Leberzellen bei Zusatz von Blutserum untersuchten, konnten das Netzwerk, das in seinen Maschen verschiedenartige Substanzen umschließt, in gleicher Weise beobachten, so daß es sich nicht um ein Kunstprodukt handeln dürfte. Dieses Protoplasmanetz, welches als ein in der Zelle ausgespanntes Gerüstwerk gedacht werden kann, steht mit dem Zellkern und der Zellgrenzschicht (der Zellmembran einiger Autoren) in Verbindung. In der Umgebung des Kernes finden wir eine protoplasmatische Zentralmasse, die nach Arnold oft eine homogene helle Zone bildet. In gleicher Weise ist das Protoplasma an der Zellperipherie zu einer besonderen Schicht verdichtet. Braus[4]) hat bei Myxine, Anuren, Reptilien und beim Ameisenigel Protoplasmaverdichtungen wechselnder Form und Lage beobachtet und als Nebenkörper bezeichnet.

Die Frage, ob die Leberzellen eine Membran im morphologischen Sinne besitzen, kann noch als umstritten gelten. Nach Leydig[5]) vergeht diese Membran auf Wasserzusatz, was nicht für eine morphologische Struktur spricht. Arnold hingegen konnte sie an mit Jodjodkalilösung behandelten Leberzellen isolieren und fand sie homogen strukturlos, doch läßt sich gegen seine Methodik vieles einwenden.

Die paraplasmatischen Substanzen, welche die Leberzelle mit ihren cytoplasmatischen Anteilen umschließt, sind sehr verschiedener Natur. Nach Langley[6]) können wir als formaloptischen Ausdruck solcher Substanzen Körnchen, Fetttröpfchen und hyaline Substanz unterscheiden. Wenn wir neben den gut charakterisierten Fetttropfen und den granulären Vorstufen der Gallenbereitung die aus Eiweiß bestehenden tropfigen Gebilde Bergs[7]) und das vielleicht diffus verteilte Glykogen in Betracht ziehen, so dürfte sich für die Lagerung all dieser Stoffe zueinander in der frischen Leberzelle kaum etwas Sicheres ermitteln lassen. Arnold hat die Leberzellen vieler Tiere in indifferenten Flüssigkeiten untersucht und fand in ihnen, in eine homogene Substanz eingebettet, Körner und Granula wechselnder Zahl, Größe und verschiedenen Lichtbrechungsvermögens, daneben fädige Gebilde wechselnden Kalibers und verschiedener Länge. Viele der Granula lagen in Fäden eingebettet oder bildeten durch Aneinanderreihung Fadenkörner.

Der Versuch, die einzelnen Elemente durch Behandlung der Zelle mit Jodjodkaliumlösung zu isolieren, führte zu Körnern, Stäbchen, Fäden, Fadenkörnern, Bläschen und vakuolenartigen Gebilden. Arnold glaubte, daß diese Elemente dem tatsächlichen Bau der lebenden bzw. überlebenden Zelle zugrunde lägen. Gegen diese Auffassung dürften aber mit Recht schwere Bedenken zu erheben sein, da die Behandlung mit Jodjodkaliumlösung keineswegs einen für die Zellvitalität indifferenten Prozeß darstellt und gerade die Leber, wie wir dies für das Glykogen und die Plastosomen wissen, äußerst empfindliche und leicht veränderliche Substanzen enthält. Da wir annehmen dürfen, daß in den von Arnold dem Isolierungsprozeß unterworfenen Zellen cytoplasmatische und paraplasmatische Zellinhalte vorhanden waren, so mußten sich diese Zellbestandteile in verschiedener Anordnung auch in den Isolierungsprodukten wiederfinden lassen.

Gestützt auf seine Beobachtungen glaubte Arnold, von protoplasmatischen elementaren Bausteinen, Plasmosomen und Plasmomiten der Zelle sprechen zu dürfen und schrieb diesen die Rolle einer Trägersubstanz zu. Wenn wir aber den wohlberechtigten Standpunkt vertreten, daß die Leberzelle ein System aus Zellkolloiden ist, das bei der Jodkalidissoziierung mannigfache physikalisch-chemische Veränderungen erfährt, die von dem im Leben vor-

[1]) Langley, J. W.: Zitiert auf. S. 553.

[2]) Launoy: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 54. 1904; Bd. 65. 1908; Bd. 68. 1910 u. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 150. 1910.

[3]) Fiessinger: Journ. de physiol. et pathol. gén. Bd. 10. 1908 u. Rev. gén. d'histol. Bd. 4. 1911.

[4]) Braus, H.: Zitiert auf S. 558.

[5]) Leydig, F.: Zelle und Gewebe. Bonn 1885.

[6]) Langley, J. W.: Zitiert auf S. 553.

[7]) Berg, W.: Anat. Anz. Bd. 42, S. 251. 1912; Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 2 u. 1914, Nr. 19, S. 1043; Biochem. Zeitschr. Bd. 61, S. 428. 1914 u. Bd. 61, S. 434. 1914.

handenen Zustand gerade entfernen, anstatt sich ihm zu nähern und z. B. aus metamikroskopischen Bestandteilen der intakten Zelle mikroskopisch umschreibbare Gebilde schaffen, so dürfte die Auffassung Arnolds eine auf nicht einwandfreier Methodik beruhende Hypothese bleiben.

II. Histophysiologie der Leber.

Es sind zahlreiche Untersuchungen gemacht worden, die histophysiologischen Vorgänge in der Leber durch *Vital- und Supravitalfärbung* zu ergründen. Michaelis[1]) versuchte als erster, durch intravenöse und subcutane Injektion von Farbstoffen die Granula der Leberzellen darzustellen. Bei Injektion einer Methylenblaulösung in die Mesenterialvene eines Meerschweinchens oder unter die Haut einer Maus färbte sich die Leber intensiv blau. Waren die Leberzellen noch lebensfähig, so zeigten sie bei mikroskopischer Betrachtung einen ungefärbten Kern und blaugefärbte, um den Kern angeordnete präformierte Zentralkörner. Waren die Zellen im Versuch abgestorben, so trat zuerst eine Färbung des Kernes auf, während die Färbung der Körnchen nicht mehr elektiv hervortrat. Die supravitale Färbung gelang nicht so leicht wie die vitale, beim Frosch war die Färbung der Körnchen schwieriger zu erreichen, am leichtesten durch subcutane Injektion von Janusgrün. Die Form der so erhaltenen Granula war in den meisten Fällen regelmäßig rund, mitunter hatten die gefärbten Gebilde die Gestalt kurzer Stäbchen. Eine Abhängigkeit vom Funktionszustand des Organs bestand nicht. Mäuse, die bis zur Erschöpfung gehungert hatten, zeigten die runden Granula ebenso wie gut gefütterte Tiere.

Andere Bilder erhielt Michaelis bei subcutaner Injektion oder supravitaler Färbung mit Neutralrot. Hier traten in den Leberzellen peripher gelegene rot gefärbte Randkörner auf, über deren Präexistenz sich kein bestimmtes Urteil gewinnen ließ.

Im Anschluß an diese Beobachtungen von Michaelis haben Arnold, Goldmann[2]), Launoy[3]) u. a. mit basischen Farbstoffen mannigfache Granula in den Leberzellen zur Darstellung gebracht. Ihre Darstellung gelingt auch mit sauren Farben. Schulemann[4]) konnte sie mit Trypanblau, Ribbert[5]), Schlecht[6]) und Pari[7]) mit Lithiumcarmin darstellen.

Was das Kapitel der Vital- und Supravitalfärbung der Leber betrifft, so sind hier die Fragen, welche sich mit der Betrachtung des *Übertritts des Farbstoffs in die Zelle*, der dabei eingeschlagenen Wege und der Ausscheidung des Farbstoffs beschäftigen, von besonderem histophysiologischen Interesse. Es sind verschiedene Gründe zu der Annahme vorhanden, daß in der Säugetierleber der injizierte Farbstoff seinen Weg über die Sternzellen nimmt, die ihn zunächst speichern und erst sekundär an die Leberzellen abgeben. Seit der Feststellung Ponficks[8]), daß in die Blutbahn injizierte Substanzen von den Sternzellen aufgenommen werden, ist ihre speichernde Eigenschaft in Versuchen mit Zinnober, Indigo, Tusche, Carmin, Pyrrolblau, Isaminblau, Trypanblau, Argentum col-

[1]) Michaelis, L.: Zitiert auf S. 556.
[2]) Goldmann, E.: Die äußere und innere Sekretion des Organismus im Lichte der vitalen Färbung. Tübingen 1909; und: Neue Untersuchungen über die innere und äußere Sekretion im gesunden und kranken Organismus im Lichte der vitalen Färbung. Tübingen 1912.
[3]) Launoy: Zitiert auf S. 632.
[4]) Schulemann, W.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 79. 1912 u. Biochem. Zeitschr. Bd. 80, S. 1. 1917.
[5]) Ribbert, H.: Zeitschr. f. allg. Physiol. Bd. 4, S. 201. 1904.
[6]) Schlecht, H.: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 40, S. 312. 1907.
[7]) Pari, G. A.: Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 4. 1910.
[8]) Ponfick, E.: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 48, S. 1. 1869.

loidale bestätigt worden [Hoffmann und Langerhans[1]), Siebel[2]), Asch[3]), v. Kupffer[4]), Schilling[5]), Goldmann[6]), Schulemann[7]) u. a.]. Petroff[8]) fand, daß partielle Leberresektion und Gallengangsunterbindung zu einer Verminderung der Aufnahme zugeführten kolloidalen Silbers von seiten der Sternzellen führt. Kraft[9]) konnte zeigen, daß mit Aufsteigen in der Wirbeltierreihe die Eigenschaft der vitalen Speicherung von Farbstoffen vom Endothelsystem immer mehr an die Leberzellen abgegeben wird. Während das Endothelsystem der Fische Trypanblau nicht speichert, ist dies bereits beim Endothelsystem der Amphibien der Fall. Schon bei den Reptilien gewinnen die Leberzellen selber die Fähigkeit, diesen Farbstoff vital aufzunehmen. Pfuhl[10]), der bei Kaninchen und Katzen in die Pfortader in Kochsalzlösung aufgeschwemmte Tusche und unmittelbar danach Fixierungsflüssigkeit einspritzte, konnte an den Sternzellen eine Fähigkeit der Formveränderung nachweisen. Sind die Zellen leer oder haben sie nur wenig Tusche aufgenommen, dann befinden sie sich in Fangstellung, die nach reichlicher Phagocytose in die Verdauungsstellung übergeht, wobei die vorher ausgestreckten Zellausläufer ganz oder teilweise eingezogen werden und die Zelle für weitere Phagocytose blockiert ist. Bei nicht ganz lebensfrischer Fixierung erscheinen die Zellen zusammengesunken ohne Ausläufer in Kadaverstellung. Seemann[11]) fand bei Froschlebern, die er mit Ringerlösung unter Zusatz von Farbstoff überlebend durchspülte, Sternzellen und Leberzellen diffus gefärbt, wenn er Trypanblau anwandte, während die Sternzellen Lithioncarmin phagocytieren. Schilling konnte feststellen, daß die Sternzellen Tuschekörnchen auch supravital phagocytieren. Hofmann[12]) fand im Lebergewebe eines Meerschweinchenembryos, das er nach Carrel in mit Trypanblau versetztem Plasma des Muttertieres züchtete, schon nach 2 Tagen in den Sternzellen eine Farbstoffspeicherung, ganz wie wir sie im ausgewachsenen Organ bei intakter Blutzirkulation beobachten. Von Möllendorff spricht die Ansicht aus, daß für die Speicherung in den Sternzellen der Dispersitätsgrad der angebotenen Substanz maßgebend ist und die Adsorption um so größer wird, je weniger ausscheidbar die Substanz ist. Was die Ausscheidung der im Organ gespeicherten Farbstoffe betrifft, so wissen wir, daß sie nach kürzerer oder längerer Zeit in der Galle erscheinen.

Von Möllendorff untersuchte die *Ausscheidung* verschiedener *saurer Farben in der Kaninchenleber* und fand, daß die Farbe um so früher in der Galle erscheint, je diffusibler sie ist. Weit schwieriger wird die Frage, wenn wir die Ausscheidungswege in der Leber betrachten. Goldmann konnte Trypanblau in der Galle nachweisen, glaubte aber, da die Leberzellen keinen Farbstoff enthielten, daß die Ausscheidung unmittelbar aus der Blutbahn in die Gallenwege erfolge. Kiyono[13]), der die Ausscheidung des indigschwefelsauren Natrons bei Hühnern, Kaninchen, Meerschweinchen und Hunden untersuchte, fand beim Hunde eine Anfüllung der Gallencapillaren, die 1—2 Stunden nach der Injektion maximal war. Er

[1]) Hoffmann, F. A. u. P. Langerhans: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 48, S. 304. 1869.
[2]) Siebel, W.: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 104, S. 514. 1886.
[3]) Asch, E.: Inaug.-Dissert. Bonn 1884. [4]) v. Kupffer, C.: Zitiert auf S. 617.
[5]) Schilling, V.: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 196, S. 1. 1909.
[6]) Goldmann, E.: Zitiert a. S. 633. [7]) Schulemann, W.: Zitiert auf S. 633.
[8]) Petroff, J. R.: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 35, S. 219. 1923.
[9]) Kraft, J.: Zeitschr. f. Zellen- u. Gewebelehre Bd. 1, S. 517. 1924.
[10]) Pfuhl, W.: Tagung d. dtsch. physiol. Ges., Rostock 1925.
[11]) Seemann, G.: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 74, S. 332. 1925.
[12]) Hofmann: Folia haematol. Bd. 18, S. 136. 1914.
[13]) Kiyono, K.: Die vitale Carminspeicherung. Jena 1914.

schloß aus der Entfärbung der Gallencapillaren auf eine bereits erfolgte Farbstoffausscheidung, aus der ungleichen Färbung der Gallenwege auf eine spezifische Tätigkeit der Leberzellen bei der Farbstoffexkretion.

In demselben Sinne sprechen auch Untersuchungen PLATTNERS[1]). Er untersuchte die Ausscheidung saurer Farbstoffe in der überlebend durchströmten Froschleber und konnte zeigen, daß bei geschlossenen äußeren Gallenwegen, d. h. bei erhöhtem Druck in mit eiweißfreier Indigocarmin-Ringerlösung durchströmter Leber keine Färbung der Gallencapillaren eintritt, hingegen zu erzielen ist, wenn man der Durchströmungsflüssigkeit Pepton oder Serum zusetzt. Wurde durch Anlegen einer Gallenblasenfistel ein normaler Druck geschaffen, so trat auch ohne Eiweißzusatz eine Färbung der Gallencapillaren auf. Die gegenüber der Durchströmungsflüssigkeit stärkere Konzentrierung des Farbstoffes in der Blasengalle wies auf eine aktive Tätigkeit der Leberzellen hin, ebenso die Unterdrückungsfähigkeit dieser Konzentrierung durch Narkotisierung der Zellen.

Als mit den hier beschriebenen Vorgängen verwandt dürfen die Erscheinungen betrachtet werden, die wir in der Leber nach *Inhalation von Eisenstaub* beobachten. ARNOLD fand in solchen Versuchen über exogene Siderosis hauptsächlich die Sternzellen mit Eisenpartikelchen beladen, zuweilen auch das Bindegewebe. Bei Versuchen längerer Dauer und intensiverer Staubinhalation fanden sich die Partikelchen auch in den Leberzellen, vorwiegend in der perinucleären Zone der periportalen Zellen. ARNOLD spricht auch hier von einer Bindung des Eisens an protoplasmatische Granula und Fäden im Sinne eines synthetischen Prozesses; doch ist es wahrscheinlicher, daß es sich lediglich um den Ausdruck einer Ablagerung toter zellfremder Stoffe handelt.

Die Veränderungen, welche wir an der frischen Leberzelle auf *Zusatz verschiedener Reagenzien* beobachten, weisen teils auf chemische, teils auf physikalisch-chemische Vorgänge hin.

AFANASSIEW[2]) erhielt an den Leberzellen des Hundes die MILLONsche Reaktion, die bei Eiweißfütterung stärker positiv ausfiel als bei Fütterung mit Kohlenhydraten. BERG[3]) stellte fest, daß diese Reaktion an die aus Eiweiß bestehenden Einschlüsse der Zellen geknüpft ist. LÖWIT[4]) erhielt an den Leberzellen eben gefangener Frösche, BAUM[5]) an den Leberzellen vom Pferde eine positive Gallenfarbstoffreaktion, FORSGREN[6]) hat mit besonderer Methode in den Leberzellen und Gallencapillaren Gallenbestandteile nachgewiesen. Die Leberzellen färben sich auf Salpetersäure grünlichgelb, auf Zucker und Schwefelsäure rot. Wasser erzeugt einen Niederschlag von dunklen Körnchen, nach SCHMAUS und ALBRECHT[7]) eine tropfige Entmischung. Die auf Wasserzusatz niedergeschlagenen Körnchen lösen sich in Essigsäure vollkommen. Auf Zusatz von Äther, Alkohol, Schwefelsäure oder Salpetersäure werden die Zellen klein und körnig, verdünnte Laugen lösen sie nach vorausgehender Quellung auf.

Die Betrachtung des Einflusses verschiedener Ragenzien leitet zur elektiven Fixierung und Färbung der Leberzelle über, zur Darstellung der einzelnen Zellinhalte, ihrer Natur und ihren histophysiologischen Veränderungen. Wir können nach Wesen und Bedeutung histophysiologisch zwei Gruppen von Zellinhalten unterscheiden, Betriebsstoffe und Baustoffe. Zu den Betriebsstoffen gehören Fett, Glykogen und Granoplasma, zu den histologisch erfaßbaren Baustoffen die Plastosomen als mögliche Träger der Gallenbereitung, die Lipoide, der Harnstoff, das Eisen und die Pigmente.

1. Betriebsstoffe.

Beginnen wir mit der Betrachtung des **Fettes**, so wissen wir, daß es aus dem Fett der Nahrung, wohl auf dem Wege einer Spaltung und Wiedersynthese,

[1]) PLATTNER, F.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 206, S. 91. 1924.
[2]) AFANASSIEW, M.: Zitiert auf S. 552. [3]) BERG, W.: Zitiert auf S. 552.
[4]) LÖWIT, M.: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 4, S. 223. 1889.
[5]) BAUM, H.: Dtsch. Zeitschr. f. Tiermed. u. vergl. Pathol. Bd. 12, S. 267. 1886.
[6]) FORSGREN: Anat. Anz. Bd. 51, S. 309. 1918/19.
[7]) SCHMAUS, H. u. E. ALBRECHT: Zitiert auf S. 555.

in der Leber entsteht. Die Untersuchung der Leber bei hungernden Kalt- und Warmblütern zeigt uns, daß auch in diesem Zustand das Organ des Depotfettes nicht völlig entbehrt. Wir dürfen noch weiterhin annehmen, daß diese Substanz aus anderen Organen des Körpers mobilisiert und in der Leber wieder abgelagert werden kann. So fanden Langley[1]), Altmann und Starke[2]) das Maximum des Fettgehalts der Leber bei überwinternden hungernden Fröschen am Ende der Winterruhe, und Berg[3]) konnte diese Beobachtung auch für den Salamander bestätigen. Nach Deflandre[4]), Stieve[5]) und Berg[3]) scheint dieser Fettgehalt mit der Ausbildung der Geschlechtsprodukte und dem Brünstigwerden in Beziehung zu stehen.

Neuere Untersuchungen von Berg[6]) am Salamander zeigten, daß bei dieser Tierart etwa Mitte März Fett abgelagert wird, das aus der Stammuskulatur, nicht aber aus Hoden und Fettkörper stammt. Gilbert und Jomier[7]) und Rathery und Terroine[8]) konnten bei Hunden und Katzen beobachten, daß die Fettmenge in der Leber im Hunger anstieg. Pfeiffer[9]), Schulz[10]), Schöndorff[11]) und Junkersdorf[12]) fanden, daß die Leber im Hunger Fett stärker zurückhält als Glykogen. Nach Junkersdorf[12]) ist ein gewisser Antagonismus zwischen dem Wassergehalt und Fettgehalt der Leber vorhanden. Wollen wir die Fettablagerung in der Leber histophysiologisch verfolgen, so werden wir Tiere mit Fett, z. B. Speck oder Sahne, oder einer fetthaltigen gemischten Kost füttern oder nach dem Verfahren Arnolds Öl, Ölsäure, Sahne, Seifen oder Seifenlösungen subcutan injizieren. Wir können auch einen anderen Weg einschlagen, indem wir die Tiere mit Kohlenhydraten mästen, wobei dann aus den überschüssigen Kohlenhydraten in der Leber Fett gebildet wird. Hingegen läßt sich die Frage der Bildung des Fettes aus Eiweiß histophysiologisch bis heute nicht entscheiden.

Kölliker[13]) konnte bei Säugetieren in der Periode des Saugens viel Fett in der Leber nachweisen, das wohl der fettreichen Muttermilch entstammte. Sinéty[14]) fand, vielleicht als Ausdruck einer Rückresorption der Milch, viel Fett in der Leber stillender Frauen.

Wir haben bereits bei Betrachtung der Methodik die Frage der histologischen Darstellung des Fettes berührt und auf die Untersuchungen Starkes hingewiesen. Bei Anwendung der Osmiumsäure erscheint in der Leber das Fett in Gestalt von schwarzen oder grauen Voll- oder Ringkörnern, die sicher zum Teil formaloptische Produkte der Fixierung sind.

Starke[15]) gelangte auf Grund sorgfältiger Untersuchungen an der Leber von Grasfrosch, Salamander, Kaninchen und Hund zu der Anschauung, daß die Fetttropfen der Leberzellen zwei Arten von Substanzen enthalten, eine Palmitin-Stearinsubstanz und eine Oleinsubstanz bzw. Ölsäure. Während die erstere Substanz Osmiumsäure bindet, ohne sie primär zu reduzieren, und nach der Osmierung in absolutem Alkohol unlöslich ist, reduziert

[1]) Langley, J. N.: Zitiert auf S. 553. [2]) Starke, J.: Zitiert auf S. 550.
[3]) Berg, W.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 96, S. 54. 1923.
[4]) Deflandre: Thèse de Paris 1903.
[5]) Stieve, H.: Verhandl. d. anat. Ges. Jena 1920.
[6]) Berg, W.: Zeitschr. f. mikroskop.-anat. Forsch. Bd. 96, S. 54. 1922.
[7]) Gilbert u. Jomier: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 68. 1904.
[8]) Rathery u. Terroine: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 75. 1913.
[9]) Pfeiffer, L.: Zeitschr. f. Biol. Bd. 23. 1887.
[10]) Schulz, Fr N.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 66, S. 145. 1897.
[11]) Schöndorff, B.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 99, S. 191. 1903.
[12]) Junkersdorf, P.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 186, S. 238, 254. 1921; Bd. 187. S. 269. 1921; Bd. 192, S. 305. 1921.
[13]) Kölliker, A.: Zitiert auf S. 593.
[14]) Sinéty: Cpt. rend. des hebdom. séances de l'acad. des sciences Bd. 75, S. 1773. 1872.
[15]) Starke, J.: Zitiert auf S. 550.

die zweite Substanz Osmiumsäure primär und ist in absolutem Alkohol löslich, in wasserhaltigem Alkohol unlöslich. Durch Alkohol tritt bei den Substanzen, welche keine primäre Schwärzung zeigen, eine sekundäre Alkohol-Osmiumreduktion ein. A. Fischer hat gegen diese Erklärung geltend gemacht, daß die sekundäre Schwärzung auf Alkohol eine Lichtwirkung sei, die man auch an mit Osmiumsäure gefällten Eiweißkörpern sowohl in Wasser wie in Alkohol beobachten könne, woraus hervorgeht, daß nicht alles, was bei Alkoholbehandlung sekundär geschwärzt erscheint, aus Fett zu bestehen braucht. Es ist hier mit M. Heidenhain ferner der Gesichtspunkt heranzuziehen, daß durch Behandlung der als Fetttropfen anzusprechenden Gebilde mit Osmiumsäure neue Körper entstehen können, die dann ganz andere Eigenschaften haben als die darzustellende Substanz. Schließlich ist mit Starke daran zu denken, daß beim Einbetten durch Wiederoxydation oder Extraktion ein Erblassen vorher geschwärzter Vollkörner eintreten könnte.

Es ist aus der histologischen Betrachtung der Fettablagerung in der Leber mehrfach gefolgert worden, daß das Fett hier an eine andere Substanz gebunden sein könne.

So sprach Beneke[1]) von die Fettmassen umgebenden Eiweißmembranen, Schmaus[2]) beschrieb ähnliche Gebilde. Er fand in der Leber auch geschichtete myelintropfenartige Einschlüsse, die er auf Verseifung des Fettes in der lebenden Zelle zurückführte.

Eine besondere Bedeutung in dieser Frage gewinnt die granuläre Fettsynthese, die Anschauung, daß bei der Synthese des Fettes die Granula beteiligt sind. Altmann fand in der nichtmaximalen Fettleber des Grasfrosches osmiumgeschwärzte Granula, deren Zentrum sich zum Teil mit Säurefuchsin rot färbte. Er stellte sich vor, daß die Fettanlagerung durch farblose Granula erfolge, zunächst als Ausdruck von Ringkörnern in der Peripherie des Granulums, aus denen dann durch Füllung des Zentrums mit Fett Vollkörner hervorgehen sollten.

Auch Metzner[3]) konnte in der Fettleber von Gänsen solche geschwärzte Granula mit fuchsinophilem Zentrum zur Darstellung bringen. Andere Untersucher hingegen, wie Starke[4]), lehnten die von Altmann gegebenen Bilder und ihre Deutung ab.

Gegen die Altmannsche Anschauung spricht einmal, daß für die Annahme farbloser Granula als Trägersubstanz des Fettes keine hinreichenden Beweise vorhanden sind und ferner, daß aus der gelegentlichen Anfärbung des Zentrums mit Säurefuchsin bei den sehr verwickelten physikalisch-chemischen Prozessen nicht einfach auf eine den fuchsinophilen Granulis gleichzusetzende Substanz geschlossen werden kann. Vor allem ist hier zu bemerken, daß nach den Untersuchungen Starkes die osmiumgeschwärzten Körner der Frosch- und Salamanderleber vor der Osmiumbehandlung, d. h. im frischen Präparat, restlos in Fettlösungsmitteln löslich waren, d. h. also keine Eiweißsubstanzen enthielten, welche allein für die postulierte Trägermasse in Frage kommen könnten.

Die Anschauungen Arnolds, welche nur eine besondere Modifikation des Altmannschen Gedankens darstellen, wurden bereits oben in ihrer Tragweite erörtert. Kölliker[5]) hat in der Leber sog. Fettvakuolen beschrieben, über deren Entstehung und Bedeutung die Ansichten weit auseinandergehen. Während dieselben von einigen in das Hyaloplasma oder Netzwerk der Zelle verlegt wurden, führt sie Arnold auf Umwandlung der Granula zurück, da er im Innern dieser Vakuolen verschieden gefärbte Granula beobachten konnte. Hottinger[6]), welcher die geschwärzten Ringkörner als die Anfänge von Vakuolen auffaßt, spricht von lipolytischen Resorptionserscheinungen und lipogenen Membranen.

Wenden wir uns zur näheren histophysiologischen Analyse des Fettes in der Leber, so sind zunächst die *Wege* zu betrachten, *auf denen das Fett in das Organ gelangt*. Bei den niederen Wirbeltieren spielen hier die lymphoiden Wander-

[1]) Beneke, zit. nach Oppel. [2]) Schmaus, H.: Zitiert auf S. 553.
[3]) Metzner, R.: Arch. f. Anat. (u. Physiol.) 1890, S. 82.
[4]) Starke, J.: Zitiert auf S. 550. [5]) Kölliker, A.: Zitiert auf S. 593.
[6]) Hottinger: Inaug.-Dissert. Zürich 1904.

zellen, bei den Vögeln und Säugetieren die Sternzellen eine besondere Rolle. Viele Untersuchungen an Frosch, Kröte, Molch und Salamander haben gezeigt, daß zwischen Fettgehalt der Leber und Pigmentreichtum ein umgekehrtes Verhältnis besteht und gerade zu den Zeiten des Jahres, zu denen wohl in Beziehung zur Geschlechtsfunktion die Leber sehr fettreich ist, ein nur geringer Pigmentgehalt besteht. Berg[1]) konnte zeigen, daß die lymphoiden Zellen in der Leber des Feuersalamanders bei geringem Pigmentgehalt viel Fett aufnehmen können, während bei starker Pigmentbeladung wenig oder kein Fett aufgenommen wird. Wir dürfen aus diesen Befunden folgern, daß die Funktion dieser Zellen, die Spaltungsprodukte des Fettes aufzunehmen, zu Fett zu synthetisieren und an die Leberzellen hinzuführen, von dem bereits vorhandenen Gehalt an anderen Stoffen abhängt, der, wenn er groß ist, die Beladung mit Fett hindert und umgekehrt. Was die Sternzellen der Vögel und Säuger betrifft, die wohl den lymphoiden Zellen der niederen Wirbeltiere entsprechen, so haben zahlreiche Untersuchungen [Schilling[2]), v. Platen[3]), Asch[4]), Arnold u. a.] gezeigt, daß sie die Funktion besitzen, Fett zu speichern. Doch läßt sich hier die Frage, inwieweit es sich um Fettsynthese handelt, und in welchem Ausmaß diese zum Fetttransport und Fettgehalt der Leberzellen steht, bis heute nicht sicher entscheiden. Vom physiologischen Standpunkt ist anzunehmen, daß das in den Wander- bzw. Sternzellen gestapelte Fett durch Wiederspaltung und Wiedersynthese zum Teil in die Leberzellen tritt. E. H. Weber[5]) hat an Hühnerembryonen gefunden, daß am 19. bzw. 20. Bebrütungstage, zu einer Zeit, wo eine rasche Resorption des Dottersackes durch die Dottergefäße stattfindet, die Leber sich mit Fett belädt. Metzner[6]), der diese Angaben nachprüfte, konnte schon am 11. oder 12. Bebrütungstage mit Osmiumsäure zarte, nur in grauem Tone gefärbte Körnchen in der Leber nachweisen, welche am 14. Bebrütungstage in grauschwarze Ringelchen übergingen und in späteren Stadien unter Anwachsen und Grauwerden des Zentrums in geschwärzte Vollkörner übergingen. Auch bei jungen gestopften Gänsen, bei jungen Hunden, Katzen und Kaninchen konnte er die charakteristischen Ringelbilder als ersten Ausdruck der Fettablagerung beobachten, die, wie er mit Altmann glaubt, den Ausdruck der Fettanlagerung an eine Granulumsubstanz darstellen.

Gehen wir zu den Befunden über, die wir am ausgewachsenen Tier nach Zufuhr von Fett, Seifen oder Ölen in den Leberzellen erhalten, so ist hier zunächst die Verteilung des Fettes auf die Läppchenbezirke von Interesse.

R. Heidenhain beobachtete nach Darreichung von fetthaltiger Nahrung, daß das Fett mehr in den peripheren als zentralen Teilen der Läppchen angehäuft war. Bei Einführung von Seifen und Seifenlösungen in den Lymphsack von Fröschen fand Arnold keine sehr regelmäßige Verteilung des Fettes im Acinus. Das Zentrum der Läppchen war zwar meist fettärmer als die intermediäre Zone. Aber auch die periphere Zone enthielt zuweilen nur wenig Fett. Die verschiedenen Leberbezirke enthielten das Fett in wechselnder Menge, es war auch in zahlreichen Leukocyten, Gefäßwandzellen, Pigmentzellen und Epithelzellen der größeren Gallengänge nachweisbar. Bei Mäusen, welche die Lösungen subcutan eingespritzt erhielten, war das Fett namentlich in der peripheren Läppchenzone abgelagert, es waren Fettkörnchenzellen und freie Fettgranula auch in der Blutbahn nachweisbar. Fettkörnchenzellen waren ferner in den Scheiden der größeren Gefäße und im interstitiellen Bindegewebe vorhanden. Bei gemästeten Hühnern und Gänsen lag das Fett hauptsächlich in der intermediären Zone, in den Lebern von Meerschweinchen, Kaninchen, Hunden und Menschen in der Peripherie und im Zentrum der Acini, während die intermediäre Zone kein Fett enthielt.

[1]) Berg, W.: Zeitschr. f. Morphol. u. Anthropol. Bd. 18, S. 579. 1914.
[2]) Schilling, V.: Zitiert auf S. 634.
[3]) v. Platen, O.: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 74, S. 268. 1878.
[4]) Asch, E.: Zitiert auf S. 634.
[5]) Weber, E. H.: Zeitschr. f. ration. Med. 1846, S. 161.
[6]) Metzner, R.: Zitiert auf S. 637.

Neben Fetttropfen, wie sie schon von Afanassiew[1]) bei Hunden nach Fütterung mit gemischter Kost und Fibrin | Fett, von Boehm und Asher[2]) bei Mäusen nach Speckfütterung in den Leberzellen beschrieben wurden, beobachten wir als weiteren Effekt der Fettzufuhr eine Vergrößerung der Zellen.

So fand Lukjanow[3]) bei Mäusen, die er mit Speck fütterte, die Leberzellen größer als normal, dieselbe Beobachtung machte Berg[4]) nach Fütterung von Fett in den Leberzellen des Feuersalamanders.

Um den Vorgang der Fettablagerung nach der Nahrungsaufnahme besser verfolgen zu können, ist mehrfach der Versuch gemacht worden, die Leber der Tiere durch vorausgehendes Aushungern fettarm bzw. fettfrei zu machen. Metzner[5]) fütterte ganz ausgehungerte Molche einmal mit süßer Sahne und sah bei Osmiumsäurebehandlung schon nach einigen Stunden inselartig verteilte, spärliche hellgraue Granula, die im Verlauf weiterer Stunden sich dunkler färbten und an Größe zugenommen hatten. Wurden die Tiere hingegen in ausgiebiger Weise mit Sahne gefüttert, so traten neben wohl schon vorher vorhandenen Vollkörnern zahlreiche Ringkörner auf. Berg[4]) hat diese Vorgänge an der Leber des Feuersalamanders in neuerer Zeit eingehend studiert.

Nach mehr als 8 Monaten Hungern, im Herbst beginnend, erwies sich die Leber der Tiere bis auf Spuren, welche freie Ölsäure enthielten, als fettfrei. Wurden diese Tiere mit Mohnöl gefüttert, so war nach 23 Stunden zum erstenmal mit Sicherheit neues Fett in der Leber nachzuweisen, das sich wie Neutralfett färbte. Saures Fett lag noch in den lymphoiden Zellen. Nach 2 Tagen waren in der Leber zahlreiche Fetttröpfchen nachweisbar, in den lymphoiden Zellen mit Nilblausulfat sich violett färbende Tropfen. Nach 5 Tagen war das Fett in den Leberzellen merklich vermindert. Die Tropfen zeigten öfters Vakuolen. Die Vakuolen färbten sich mit Nilblausulfat violett, während die Fetttropfen meist rötlich gefärbt erschienen. In den Parenchymzellen lagen die Tropfen meist auf der Seite der Blutcapillaren. In den Pigmentzellen war fast nie Fett vorhanden, während fetthaltige Endothelzellen nicht selten zur Beobachtung kamen. Berg beobachtete auch, daß an den Plastosomen nach Ölfütterung Veränderungen auftraten, bevor die Leberzellen neues Fett aufgenommen hatten, eine Abhängigkeit der Veränderung der Plastosomen von dem Auftreten der Fetttropfen bestand nicht.

Viele Untersucher weisen darauf hin, daß das Fett in der Leber des hungernden Kaltblüters nicht schwindet.

Berg beobachtete in diesem Sinne, daß bei frei lebenden Salamandern in der warmen Jahreszeit, auch nach einer Hungerperiode von 6—7 Monaten, in den Parenchym-, Endothel- und lymphoiden Zellen eine ansehnliche Menge Fett vorhanden sein kann. Dieses Fett färbt sich aber mit Nilblausulfat blau, enthält also eine nicht unbedeutende Menge freier Ölsäure. Die Beobachtungen am überwinternden Kaltblüter zeigen in gleicher Weise das Vorhandensein von Fett trotz langdauernder Karenz.

Was die Säugetiere betrifft, so konnte Traina[6]) in der Hungerleber des Kaninchens Fett nachweisen, während nach Césa-Bianchi[7]) in der Leber hungernder Mäuse das Fett schwindet. Es dürfte bei Beurteilung dieser Unterschiede die verschiedene Intensität des Stoffwechsels maßgebend sein.

Habas[8]) fand, daß bei längerem Hungern das Fett aus den Parenchymzellen schwindet, während die Sternzellen nur in sehr vorgeschrittenen Hungerstadien ihr Fett verlieren.

[1]) Afanassiew, M.: Zitiert auf S. 552.
[2]) Boehm, P. u. L. Asher: Zeitschr. f. Biol. Bd. 51, S. 409. 1908.
[3]) Lukjanow, zit. nach Oppel.
[4]) Berg, W.: Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 96, S. 54. 1922.
[5]) Metzner: Zitiert auf S. 637.
[6]) Traina, R.: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 35. 1903.
[7]) Césa-Bianchi: Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 3. 1909.
[8]) Habas, zit. nach Arnold.

Ein weiterer Betriebsstoff, den wir histophysiologisch verfolgen können, ist das **Glykogen.** Wir erhalten diese Substanz, welche die Leberzelle aus dem Traubenzucker des Blutes durch Polymerisation bildet, einmal durch Verfütterung von Kohlenhydraten und Einspritzung von Traubenzucker und anderen Hexosen in die Blutbahn. Zahlreiche Untersuchungen an der überlebenden, künstlich durchspülten Leber, namentlich des Kaltblüters, haben aber gezeigt, daß die Bildung dieser Substanz auch aus Alanin, Glykokoll, Asparagin, Formaldehyd und Glycerin erfolgen kann. Es ist indessen bis heute nicht möglich, die Bildung dieses Stoffes aus Komponenten des Eiweißes und Fettes auch histophysiologisch zu verfolgen. Eine Verarmung der Leber an Glykogen erreichen wir einmal durch Entziehung der Kohlenhydrate in der Nahrung, durch intensive Muskelarbeit [Külz[1])], durch Hunger und erhöhte Außentemperatur. Letztere Versuchsanordnung hat namentlich bei Fröschen mehrfach Anwendung gefunden [Langendorff[2]), Moszeik[3]), Vohwinkel[4])]. Langendorff und Moszeik haben gezeigt, daß nach Strychninapplikation der Glykogengehalt der Leber bedeutend abnimmt. Es ist mit dieser Methode möglich, glykogenfreie Lebern zu erhalten. Pflüger und Junkersdorf[5]) wiesen nach, daß bei einseitiger Ernährung mit Eiweiß nach vorausgehender Glykogenmast das Leberglykogen abnimmt.

Wir haben bereits oben betrachtet, daß wir uns das Glykogen in der lebenden Zelle als eine hyaline, mehr diffus verteilte Substanz vorstellen müssen, die durch Alkoholfixation in Gestalt von Bröckeln, Schollen und Körnchen ausgefällt wird. Auf die Ansicht der Autoren, daß das Glykogen an eine Trägersubstanz der Zelle gebunden sei, wurde bereits hingewiesen. Noll[6]) kommt auf Grund neuerer Untersuchungen über das Glykogen der Froschleber zu der Auffassung, daß diese Trägersubstanz nur in geringer Menge vorhanden sein könne.

Arnold betrachtet auch das Glykogen an die Plasmosomen gebunden. An Sublimatpräparaten, die er nach Heidenhain-Best färbte, zeigten die Glykogengranula einen gemischten Farbenton von rot und graublau. Nach Behandlung solcher Praparate mit filtriertem Speichel bei 37° im Brutofen schwand die rote Färbung, während die graublaue blieb. Gegen die Beweiskraft dieser Versuche ließ sich verschiedenes einwenden. Einmal, daß die Bestsche Färbung keine spezifische ist, ferner die berechtigte Annahme, daß das Glykogen erst sekundär durch die Fixierung an eine zweite mit Eisenhämatoxylin darstellbare Substanz niedergeschlagen sein kann, ohne daß eine solche Bindung an eine Trägersubstanz in der lebenden Zelle bestanden hat. Der gleiche Einwand gilt auch für die Beobachtung Arnolds, daß größere Fetttropfen in der Leber eine Färbung durch Bestsches Carmin annehmen können.

Wir dürfen das Glykogen physikalisch-chemisch als ein Hydrokolloid betrachten, das sich in der lebenden Zelle in gequollenem Zustand befindet und Wasser in sich bindet. Es erklärt sich aus dieser Auffassung einmal die Beobachtung, daß glykogenreiche Lebern größer, schwerer, weicher und heller gefärbt sind als glykogenarme [Wolffberg[7]), Boehm und Hoffmann[8]), Külz[1]), Afanassiew[9]), Barfurth[10]) u. a.]. Dementsprechend fand Afanassiew bei Hunden, daß der größte Wassergehalt mit dem größten Gehalt an Glykogen und dem kleinsten an Eiweißsubstanzen einherging.

[1]) Külz, E.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 24, S. 1. 1881.
[2]) Langendorff, O.: Zitiert auf S. 600.
[3]) Moszeik, O.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 42, S. 556. 1888.
[4]) Vohwinkel, K. H.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 203, S. 632. 1924.
[5]) Pflüger, E. u. P. Junkersdorf: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 131, S. 201. 1910.
[6]) Noll, A.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 201, S. 339. 1923.
[7]) Wolffberg: Zeitschr. f. Biol. 1876, S. 266.
[8]) Boehm, R. u. T. A. Hoffmann: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 8, S. 271. 1877.
[9]) Afanassiew, M.: Zitiert auf S. 552. [10]) Barfurth, C. G.: Zitiert auf S. 553.

Eine Parallele zwischen Wassergehalt und Glykogengehalt fanden auch Pugliese[1]) und Zuntz[2]); Barfurth[3]), Bleibtreu[4]) und Junkersdorf[5]) fanden hingegen einen höheren Glykogengehalt mit einem niedrigeren Wassergehalt verbunden. Die von Lukjanow[6]), v. Voit[7]), Profitlich[8]) und Junkersdorf[5]) beobachtete Wasserabnahme im Hunger könnte auf eine Verarmung des Organs an Glykogen zurückgeführt werden.

Betrachten wir zunächst die Wege, auf denen wir uns den Transport der Substanz nach den Parenchymzellen vorstellen können.

Arnold sah in der Froschleber das Glykogen in den adventitiellen Scheiden der Gefäße in Gestalt von ziemlich dichten Netzen abgelagert, welche den Leberzellen zuweilen direkt anlagen und besonders dort deutlich waren, wo die Parenchymzellen kein Glykogen enthielten. Diese Netze hingen mit den perivasculären Netzen und den glykogenführenden Lymphgefäßen zusammen und wurden von ihm als ein Teil der mit Glykogen gefüllten Saftbahnen aufgefaßt. Auch die Muskulatur der größeren Gefäße enthielt die Substanz in granulärer Anordnung. Beim Kaninchen war in gleicher Weise die Substanz in den adventitiellen Scheiden der Capillaren und in dem die größeren Gefäße und Gallengänge umscheidenden Bindegewebe vorhanden. Auch hier waren mit Glykogen gefüllte Lymphgefäße nachweisbar.

In der Leber des Menschen waren die Bilder entsprechend und die Substanz in den Sternzellen vorhanden. Die Annahme, daß wir in diesen Bildern die Etappen angedeutet finden, auf denen das Glykogen und seine Bausteine den Parenchymzellen zugeführt werden, führt zur Betrachtung der Substanz in den Leberzellen selber. Hier gewinnt vor allem die Verteilung der Substanz auf die Regionen der Läppchen für uns Bedeutung. Bock und Hoffmann[9]), R. Heidenhain, Kayser[10]), Ehrlich[11]) und Barfurth[3]) beobachteten, daß das Glykogen in der intermediären Zone am meisten angehäuft lag. Rosenberg[12]) sah unter normalen Verhältnissen eine zentrale, bei starkem Glykogengehalt eine diffuse Verteilung der Substanz. Klestadt[13]) fand eine diffuse Verteilung am häufigsten. Wurden Lebern von Kaninchen glykogenfrei gemacht, so hielten Zentrum und intermediäre Zone das Glykogen am längsten fest. Wurden die Tiere erneut gefüttert, so lagerte sich die Substanz zunächst im Zentrum und dann in der intermediären Zone ab. Klestadt erklärt sich diese Verteilung in der Weise, daß die Substanz am längsten in den Zellen liegen bleibe, welche der V. hepatica unmittelbar angrenzen. Bei erneutem Angebot von der Pfortader her werde die Substanz dort am schnellsten bzw. längsten gebildet, wo die Zellen am längsten mit der Ernährungsflüssigkeit in Kontakt seien. Dies sei das zentrale Gebiet. Arndt[14]) glaubt hingegen, daß die zentrale Lagerung den Ausdruck eines Restbestandes darstellt. Rosenberg sprach die Vermutung aus, daß auch innerhalb der Läppchen auf dem Blutwege ein Transport der Substanz stattfinden

[1]) Pugliese: Journ. de physiol. et de pathol. gén. 1903, Nr. 4, S. 666.
[2]) Zuntz, N., in Oppenheimers Handb. d. Biochem. Bd. IV, 1. Teil.
[3]) Barfurth, C. G.: Zitiert auf S. 553.
[4]) Bleibtreu, M.: Mitt. a. d. naturwiss. Verein f. Neupommern u. Rügen, Greifswald 1908.
[5]) Junkersdorf, P.: Zitiert auf S. 636. [6]) Lukjanow: Zitiert nach Oppel.
[7]) v. Voit, C.: Zeitschr. f. Biol. Bd. 30, S. 510. 1894.
[8]) Profitlich, W.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 119, S. 465. 1907.
[9]) Bock, C. u. F. A. Hoffmann: Zitiert auf S. 553.
[10]) Kayser: Breslauer ärztl. Zeitschr. 1879, Nr. 19.
[11]) Ehrlich, P.: Zitiert auf S. 550.
[12]) Rosenberg, O.: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 49, S. 284. 1910.
[13]) Klestadt, W.: Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 4. 1910 u. Ergebn. d. allg. Pathol. Bd. 15, II, S. 349. 1911.
[14]) Arndt, H. J.: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 253, S. 254. 1924.

könne. Daß bei der Beurteilung dieser Frage die verschiedenen Stadien der Glykogenablagerung und Mobilisierung in Betracht zu ziehen sind, hat schon Barfurth hervorgehoben.

Verfolgen wir die Substanz in die einzelne Leberzelle, so wurde schon oben betont, daß wir nur die Quantität, nicht aber die Lage des Glykogens in der Zelle histophysiologisch verwerten können. Es erübrigt sich, darum auch auf die Beobachtungen früherer Autoren, daß das Glykogen sich in der nach dem Zentrum gelegenen Seite der Zelle angehäuft findet, näher einzugehen. Cl. Bernard[1]) hat auf die wichtige Tatsache hingewiesen, daß das Glykogen der Leber erst gegen die Mitte des intrauterinen Lebens auftritt und die Bildung der Galle vor der des Glykogens einsetzt. Barfurth konnte dies für Kaninchen-, Schaf- und Meerschweinchenembryonen früher Stadien bestätigt finden. Während hier viele Organe Glykogen enthielten, war die Leber glykogenfrei und, wie schon Cl. Bernard beobachtete, schwand die Substanz aus den Organen in dem Maße, in dem die Glykogenfunktion der Leber sich entwickelte. Von besonderem Interesse ist auch die Beobachtung Cl. Bernards, daß in einigen fetalen Drüsen wie Leber, Parotis und Pankreas die Drüsenzellen glykogenfrei waren, während das Epithel der Ausführungsgänge viel Glykogen enthielt. Barfurth[2]) deutete diese Befunde in dem Sinne, daß die Drüsenzellen das Glykogen verbrauchen, während das Epithel der Ausführungsgänge infolge seiner Passivität die Substanz behält.

Neuere Untersuchungen von Konopacki[3]) über das Glykogen während der Entwicklung von Froschembryonen ergaben, daß nach dem Ausschlüpfen, wenn die Tiere Nahrung aufnehmen, das Glykogen zunächst im Darmepithel und erst später in der Leber nachweisbar wird.

Betrachten wir die Speicherung der Substanz in den Leberzellen des ausgewachsenen Tieres, so interessieren hier zunächst die Verhältnisse beim Kaltblüter. Die Untersuchungen von Luchsinger[4]), Leonard[5]), Barfurth[2]), Langley[6]), Athanasiu[7]) u. a. haben übereinstimmend gezeigt, daß die Leber des überwinternden Frosches sehr glykogenreich ist. Nach Leonard sind die Zellen am größten im November, im April am kleinsten. Während Langley beim Sommerfrosch die Zellen fein und gleichmäßig granuliert findet, sind sie beim Winterfrosch, besonders an der Peripherie, mit einer hyalinen Substanz, dem Glykogen, erfüllt.

Wir können uns die Tatsache, daß die Leber des überwinternden Frosches ihr Glykogen festhält, aus der sehr niedrigen Außentemperatur, der Muskelruhe und dem sehr trägen Stoffwechsel zu dieser Zeit erklären. Dafür spricht auch die Beobachtung, daß es gelingt, das Leberglykogen zum Schwinden zu bringen, wenn man überwinternde Frösche in eine hohe Außentemperatur bringt. Barfurth[3]) hat gezeigt, daß zur Zeit des Winterschlafes nicht nur der Verbrauch, auch die Aufspreicherung der Substanz beim Kaltblüter verlangsamt sein muß. An im Dezember zum Versuch herangezogenen Fröschen gelang es ihm nicht, durch Fütterung das Leberglykogen weiter zu vermehren und eine Ablagerung der Substanz in anderen Organen zu erzielen. Bei Fröschen und Kröten, die hingegen im Mai untersucht wurden und deren Leber sich als glykogenfrei erwies, gelang es selbst nach 10 Tagen Fütterung nicht, eine Glykogenablagerung in

[1]) Bernard, Cl.: Zitiert auf S. 592.
[2]) Barfurth, C. G.: Zitiert auf S. 553.
[3]) Konopacki, M.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 91, S. 973. 1924.
[4]) Luchsinger: Inaug.-Dissert. Zürich 1875.
[5]) Leonard, Alice: Zitiert auf S. 629. [6]) Langley, J. N.: Zitiert auf S. 553.
[7]) Athanasiu, J.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 74, S. 511. 1899.

der Leber zu erzielen, es mußte die Fütterung hier erst längere Zeit fortgesetzt und dann plötzlich verstärkt werden, bis das Glykogen im Organ mikroskopisch nachweisbar wurde. Aus diesen Untersuchungen schien hervorzugehen, daß der Verbrauch der Substanz in dieser Jahreszeit ein sehr intensiver sein muß, so daß es gar nicht erst zur Ablagerung kommt.

Wir haben bereits erwähnt, daß wir das Glykogen als ein Hydrokolloid auffassen dürfen. Die Anfüllung der Zellen mit dieser quellbaren Masse nach der Fütterung wird darum auch eine erhebliche Vergrößerung der Zellen zur Folge haben.

So sind nach Stolnikow[1]) und Moszeik[2]) die Leberzellen des Frosches nach Kohlenhydratfütterung vergrößert, in den Leberzellen des Feuersalamanders schwinden nach Berg[3]) auf Fütterung mit Traubenzucker oder Glykogen die aus Eiweiß bestehenden Einschlüsse, das Protoplasma ist stärker aufgelockert als in den Zellen der Hungertiere.

Was die Säugetiere betrifft, so geht aus älteren Untersuchungen von Külz[4]) am Kaninchen hervor, daß das Maximum der Glykogenspeicherung nach der Nahrungsaufnahme hier in der 16.—20. Stunde erreicht wird. Nach R. Heidenhain läßt sich die Substanz 12—24 Stunden nach der Nahrungsaufnahme in der Leber histologisch nachweisen. Nach Langley[5]) schwinden beim Maulwurf 6—8 Stunden nach der Fütterung die wohl aus Eiweiß bestehenden Körnchen im Zentrum der Zelle, und es treten mit Glykogen gefüllte weite Zwischenräume im Netzwerk auf.

Nach Beobachtungen von Lahousse[6]) an Frosch, Taube und Hase sind die Zellen 5—6 Stunden nach der Nahrungsaufnahme vergrößert, die Capillaren erweitert, 12 Stunden nach der Nahrungsaufnahme nehmen die Capillaren wieder ihre frühere Weite an, die Größe der Zellen kehrt zur Norm zurück. Afanassiew[7]), welcher Hunde mit Kartoffeln und Zucker fütterte, fand ihre Leberzellen stark vergrößert; Baum[8]) beobachtete in gleicher Weise bei Haussäugetieren eine starke Vergrößerung auf Kohlenhydratzufuhr. Wenn wir Tiere hungern lassen, so kann die Substanz in der Leber schwinden, falls die Muskelglykogenreserven erschöpft sind. Nach Luchsinger[9]) ist bei Sommerfröschen ein solcher Effekt nach 3—6 Wochen absoluten Hungerns zu erreichen, nach Tscherinow[10]) bei Hühnern nach 3—4 Tagen.

Wir dürfen annehmen, daß die Verkleinerung der Zellen, wie sie von Stolnikow[1]) und Moszeik[2]) beim Frosch, Berg[3]) beim Salamander, Lahousse[6]) bei der Taube, R. Heidenhain, Afanassiew[7]), Langley[5]), Boehm und Asher[11]) bei Säugetieren beschrieben wurde, hauptsächlich auf Kosten des Glykogenschwundes zu beziehen ist. Es treten im Hunger an Stelle einer hyalinen Substanz mehr die den Plastosomen entsprechenden Körnchen-inhalte hervor.

Langendorff[12]), der Frösche mit Strychnin vergiftete, fand die Zellen verkleinert, die dem Glykogen entsprechende homogene Interfilarmasse war geschwunden.

Die neuere Zeit hat uns eine dritte Substanz kennen gelehrt, die wir als einen Betriebsstoff der Leber auffassen dürfen, das *Granoplasma* oder die Cytose Unnas. Mehrere Forscher [Hammarsten[13]), Schmiedeberg[14]), Wohlgemuth[15]), Scaffidi[16]) u. a.] haben aus der Leber ein sog. „Nucleoproteid" dargestellt, eine

[1]) Stolnikow: Arch. f. (Anat. u.) Physiol., Suppl. 1887.
[2]) Moszeik O.: Zitiert auf S. 640.
[3]) Berg, W.: Arch. f. mikroskop. Anat. (Festschr. f. Hertwig) 1920, S. 518.
[4]) Külz, E.: Zitiert auf S. 640.
[5]) Langley, J. N.: Zitiert auf S. 553.
[6]) Lahousse: Arch. de biol. Bd. 7, S. 167. 1887.
[7]) Afanassiew, M.: Zitiert auf S. 552.
[8]) Baum, H.: Zitiert auf S. 635.
[9]) Luchsinger: Zitiert auf S. 642.
[10]) Tscherinow, zit. nach Moszeik.
[11]) Boehm, P. u. L. Asher: Zitiert auf S. 639.
[12]) Langendorff, O.: Zitiert auf S. 600.
[13]) Hammarsten, O.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 19, S. 19. 1894.
[14]) Schmiedeberg, O.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 33, S. 101. 1894.
[15]) Wohlgemuth, J.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 37, S. 475. 1903; Bd. 42, S. 519; Bd. 44, S. 530. 1904.
[16]) Scaffidi, V.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 54, S. 448. 1908; Bd. 58, S. 272. 1909.

komplizierte Eiweißverbindung, die bei der Spaltung Pentose lieferte und neben Phosphor Eisen und Purinkörper enthielt. Es ist sehr wahrscheinlich, daß diese wohl als ein Gemisch aufzufassende Substanz der physiologischen Chemiker auch das Granoplasma enthält. Daß in der Leber bei Angebot von Eiweiß in der Nahrung der N-Gehalt ansteigt, ist durch chemische Analysen des Organs mehrfach erwiesen worden [Seitz[1]), Grund[2]), Tichmeneff[3]), Junkersdorf[4]).

Seitz erhielt solche Befunde bei Hühnern und Enten, Tichmeneff, welcher weiße Mäuse nach vorausgehendem Hungern mit gekochtem Rindfleisch fütterte, fand die Leber der Tiere vergrößert, den Stickstoffgehalt vermehrt, während der Phosphorgehalt nicht merklich zugenommen hatte. Er ließ aber die Frage offen, ob das hier gespeicherte Eiweiß

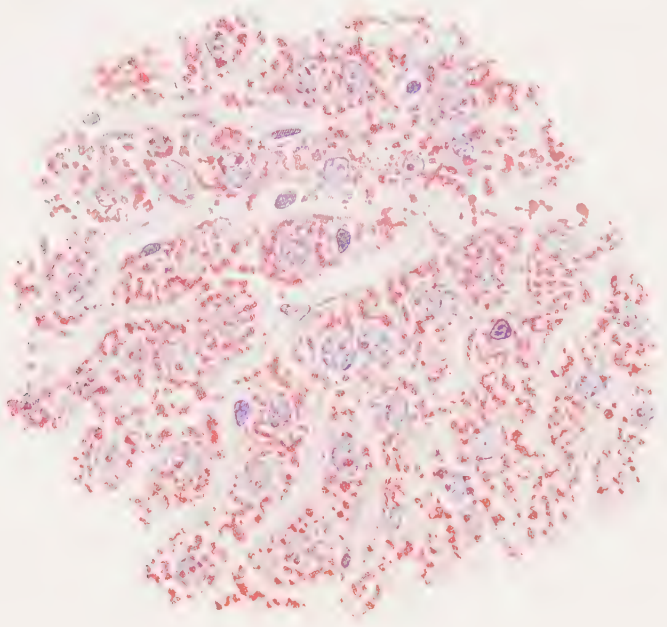


Abb. 168. Leber einer reichlich mit Fleisch gefütterten Ratte. Fix. Alkohol. absol., Paraffinschn. 5 μ. Methylgrün-Pyronin. Zeiß' apochrom. Immers. 2 mm, num. Ap. 1, 3, Zeichenapparat nach Abbé. (Nach H. Stübel: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 185.)

als Reserveeiweiß zu bezeichnen sei. Reach[5]) fand, daß die Leber jodfreies Eiweiß speichern kann und es zum Teil spaltet. Nach Messerli[6]) ist die Möglichkeit einer Resorption von Albumosen und Peptonen vorhanden. Hier haben die histophysiologischen Untersuchungen uns wesentlich weiter geführt.

Berg[7]) verdanken wir eine eingehende histophysiologische Analyse dieses Stoffes in den Leberzellen des Feuersalamanders. Er stellte zunächst fest, daß die Leberzellen frisch getöteter gutgenährter Tiere viele tropfige Einschlüsse

[1]) Seitz, W.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 111, S. 309. 1906.
[2]) Grund, G.: Habilitationsschr. Halle 1910 u. Zeitschr. f. Biol. Bd. 54, S. 173. 1910.
[3]) Tichmeneff, N.: Biochem. Zeitschr. Bd. 59, S. 326. 1914.
[4]) Junkersdorf, P.: Zitiert auf S. 636.
[5]) Reach, F.: Biochem. Zeitschr. Bd. 16, S. 357. 1909.
[6]) Messerli, H.: Biochem. Zeitschr. Bd. 54, S. 336. 1913.
[7]) Berg, W.: Zitiert auf S. 643.

enthalten, die sich mit Neutralrot in Ringerlösung supravital färben lassen, während bei solchem Verfahren weder Fett und Glykogen noch Plastosomen

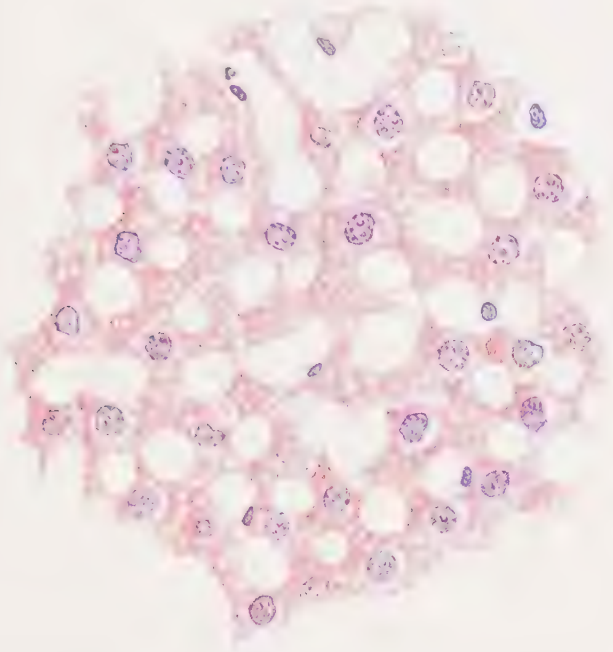


Abb. 169. Leber einer verhungerten Ratte. (Nach H. Stübel: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 185.)

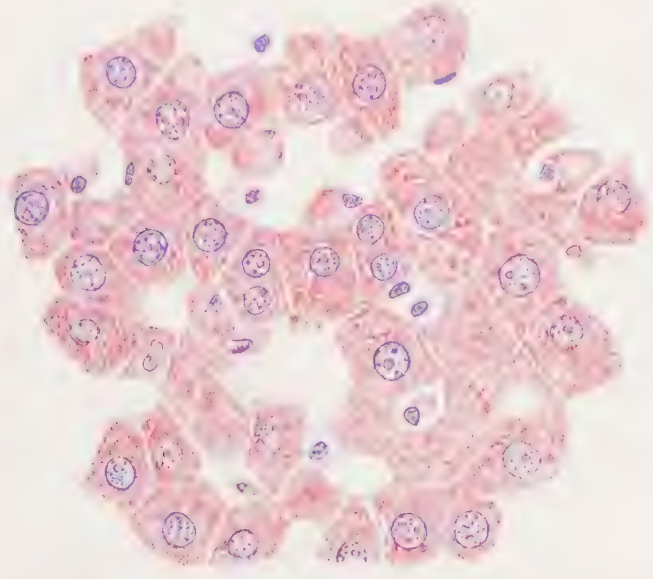


Abb. 170. Leber einer reichlich mit Fleisch gefütterten Ratte 4 Stunden nach Einspritzung von Adrenalin. (Nach H. Stübel: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 185.)

das Neutralrot annehmen. Es handelt sich, wie Berg gegenüber Stübel[1]) betont, um präformierte Gebilde, welche bei Behandlung mit Alkohol gefällt werden und hierbei ihre Struktur verändern, Befunde, die mit den von mir an den Magenhauptzellen gewonnenen vollkommen übereinstimmen. Durch die Tatsache, daß diese Einschlüsse in der Salamanderleber die Millonsche und die Ninhydrinreaktion geben und durch die Befunde Stübels[1]) an der Leber der Ratte, daß sie sich mit Pepsinsalzsäure verdauen lassen und nach Verdauung des Glykogens mittels Speichel noch vorhanden sind, ist ihre Eiweißnatur bewiesen.

Berg hat auch durch ausgedehnte Fütterungsversuche an Salamandern und Kaninchen den Nachweis geführt, daß diese Granoplasmatropfen sich nur durch Fütterung von Eiweiß und Eiweißabbauprodukten, nicht von Fett und Kohlenhydraten hervorrufen lassen, daß sie ferner beim Hunger schwinden und weder mit den Plastosomen noch dem eigentlichen Protoplasma der Zellen identisch sind. Berg und Cahn-Bronner[2]) zeigten, daß es gelingt, durch Verfütterung der alkoholunlöslichen Teile des Wittepeptons, des Pepton e carne und seines alkohollöslichen Anteils immer die gleichen Granoplasmaablagerungen in den Leberzellen zu erzeugen, während parenterale Zufuhr ganz ohne Einfluß ist. Sie weisen auch darauf hin, daß es Faktoren gibt, welche diese Eiweißspeicherung in den Zellen verhindern, auch wenn alle nötigen Baustoffe angeboten werden. In neueren Versuchen Bergs an weißen Ratten gelang der Nachweis, daß Pepton als einzige stickstoffhaltige Nahrungsquelle imstande ist, eine Eiweißspeicherung in den Leberzellen hervorzurufen. Stübel[1]), der die Befunde Bergs nachprüfte, erhielt an Frosch und Kaninchen keine positiven Resultate, während Untersuchungen an weißen Ratten positiv ausfielen. Die Leber von mit Fleisch gefütterten Tieren enthielt die Eiweißschollen in reichlicher Menge, bei Fütterung mit Semmel war die pyroninophile Substanz spärlicher vorhanden, nach absolutem Hungern war in einem Falle schon nach 8 Stunden eine deutliche Abnahme der Eiweißschollen zu beobachten. Wurde den Tieren subcutan Adrenalin eingespritzt, so schwand die Substanz in den Zellen in gleicher Weise (Abb. 168—170). E. Hesse[3]) hat nachgewiesen, daß dasselbe der Fall ist, wenn man reichlich mit Fleisch gefütterten Ratten Jodnatrium darreicht.

Rothmann[4]) konnte auch in der Froschleber nach Eiweißmast eine Zunahme der Substanz chemisch und färberisch nachweisen und eine Ausschwemmung auf Adrenalin beobachten. In der Vogelleber läßt sich nach meinen Untersuchungen die Substanz gleichfalls histologisch nachweisen. Die Untersuchungen Esakis[5]) zeigen schließlich, daß das Granoplasma auch in der Leber von mit Eiweiß gefütterten Fischen vorkommt und aus ihr nach 5 Wochen Hunger schwindet. Ob die von Noël[6]) bei Mäusen nach Eiweiß-, Fett- und Zuckerfütterung in der Leber dargestellten „Proteoplasten" unter den Begriff des Granoplasmas fallen, bleibt dahingestellt.

Es ist nicht zu bezweifeln, daß die weitere chemische und histophysiologische Erkenntnis dieser Substanz viele für die Physiologie der Ernährung und des Stoffwechsels wesentliche Befunde zutage fördern wird. So fand Wegelin[7])

[1]) Stübel, H.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 185, S. 74. 1920.

[2]) Berg, W. und C. E. Cahn-Bronner: Biochem. Zeitschr. Bd. 66, S. 289. 1914. — Berg, W.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 214, S. 243. 1926.

[3]) Hesse, E.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 102, S. 64. 1924.

[4]) Rothmann, H.: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 40, S. 255. 1924.

[5]) Esaki, Shiro: Folia anat. japon. Bd. 3, S. 138. 1925.

[6]) Noël, R.: Presse méd. Bd. 31, S. 158. 1923.

[7]) Wegelin: Zitiert nach Glanzmann: Schweiz. med. Wochenschr. 1922, Nr. 3 u. 4.

die Leberzellen vitaminfrei ernährter Tiere klein mit feinkörnigem Protoplasma, ein Befund, den ich auf Grund eigener an vitaminfrei ernährten Mäusen, deren Leberzellen im Gegensatz zu den normal ernährten Kontrollen das Granoplasma nur mehr in Gestalt feinster Bröckel und Körnchen enthielten, auf die Abnahme dieser Substanz zurückführen möchte.

Es ist naheliegend, daß die Füllung der Leberzelle mit den hydrokolloiden Einschlüssen von Reserveeiweiß die Zellgröße ändern wird. Viele der in der Literatur niedergelegten Beobachtungen dürften in diesem Sinne zu deuten sein.

So fand Moszeik[1]) die Leberzellen des Frosches nach Fütterung mit Fibrin und gemischter Kost vergrößert, Berg dasselbe bei den mit Eiweiß gefütterten Salamandern. Afanassiew[2]) sah beim Hunde, daß die Parenchymzellen nach Fütterung mit Fleisch und gemischter Kost nicht so stark vergrößert erschienen wie nach Darreichung von Kartoffeln und Zucker. Boehm und Asher[3]), die weiße Mäuse als Versuchstiere wählten, sahen in gleicher Weise nach Fütterung mit Fleisch und Wittepepton eine Zunahme der Zellgröße, während auf Darreichung von Alanin und Asparagin die Zellen wenig größer als im Hungerzustand waren.

12 Mäuse, Berechnung in μ.

Art der Fütterung	Längsdurchmesser der Zelle	Querdurchmesser der Zelle	Querdurchmesser des Kernes
Albumosen	31,5	22,9	9,9
Fett	24,3	20,6	8,2
Eiweiß	24,5	18,8	7,9
Asparagin	24,2	19,0	7,0
Alanin	21,9	17,5	6,8
Hunger	17,7	15,2	7,2

2. Baustoffe.

Gehen wir zur Betrachtung der histologisch faßbaren Produkte über, welche in den Baustoffwechsel des Organs fallen, so beginnen wir die Besprechung am besten mit den Gebilden, welche in vielfach noch unklarer und umstrittener Namengebung die Bezeichnung Granula, Plastosomen, Plastokonten, Chondriosomen, Mitochondrien, Körner, Stäbchen und Fädchen tragen. Es handelt sich hier um formaloptische Strukturen, welche, gegen Einflüsse außerordentlich empfindlich, die verschiedenartigsten Formen annehmen können, ob als Ausdruck der Präexistenz, ob als Effekt der Fixierung, läßt sich nicht mit Sicherheit entscheiden. Schon Langley[4]) und Lahousse[5]) glaubten, daß wir in den Granulis der Leberzellen die histologischen Äquivalente der Gallenbereitung vor uns haben. Doch hat diese Auffassung auf Grund der Befunde von Aschoff[6]) und Mann, Bollman und Magath[7]), daß die Gallenbildung auch außerhalb der Leber vor sich geht, noch keineswegs eine sichere physiologische Grundlage.

Altmann, der die Chondriosomen in der Leber des Wasser- und Grasfrosches mit seiner Methode untersuchte, beobachtete, daß in den Leberzellen des Wasserfrosches eine Neigung der Granula zur Fädchenbildung bestand, die in den Leberzellen des Grasfrosches weniger hervortrat. Er unterschied eine Fütterungsleber, die beim Sommerfrosch nach reichlicher Nahrungsaufnahme und beim Frosch im Winterschlaf zur Beobachtung kam und in ihren Parenchymzellen mehr

[1]) Moszeik, O.: Zitiert auf S. 640. [2]) Afanassiew, M.: Zitiert auf S. 552.
[3]) Boehm, P. u. L. Asher: Zitiert auf S. 639.
[4]) Langley, J. N.: Zitiert auf S. 553. [5]) Lahousse: Zitiert auf S. 643.
[6]) Aschoff, L.: Klin. Wochenschr. Jg. 3, S. 961. 1924.
[7]) Mann, Bollman u. Magath: Americ. journ. of physiol. Bd. 69, S. 393. 1924.

fadenförmige Chondriosomen enthielt, und eine Hungerleber, deren verkleinerte Parenchymzellen vorwiegend Körner enthielten. Er gab selber zu, daß man in fast allen Jahreszeiten Übergänge zwischen beiden Bildern beobachten könne und auch individuelle Schwankungen vorhanden seien.

Policard[1]), welcher die Leber der Winterfrösche als Hungerleber bezeichnete, sah in ihren Parenchymzellen mehr fädige Gebilde, die bei Fütterung der Tiere in derselben Jahreszeit mit Hühnerei in tropfenförmige Chondriosomen übergingen. Im Gegensatz zu diesen Befunden konnten Bang und Sjövall[2]) in den Leberzellen beider Froscharten bei exakter Fixierung stets nur fadenförmige Chondriosomen erhalten. Ein Einfluß der Jahreszeit und der Nahrungsaufnahme bestand nicht, hingegen machten sich bei der durch ihren reichlichen Glykogengehalt wasserreicheren Leber der Winterfrösche die sekundär auf die Form der Chondriosomen wirkenden osmotischen Einflüsse stärker geltend.

Abb. 171. Leber des Winterfrosches. Heidenhainsche Eisenhämatoxylin-Färbung. *e* Erythrocyten. *k* Kupffersche Sternzellen mit Erythrocyten-Zerfalltropfen. *m* Mitochondria. (Zeiß' Okul. 4 × Immers. $^1/_{12}$.) (Nach Okamoto: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 250.)

Wenn Okamoto[3]) in jüngster Zeit beschreibt, daß die Leberzellen des Winterfrosches verschieden geformte Fäden enthalten, während in den Zellen des Maifrosches feine granuläre Gebilde vorherrschen (Abb. 171 u. 172), so könnte dieser Unterschied auf dem verschiedenen Wassergehalt des Organs im Winter und Frühjahr und seinem Einfluß auf den Fixierungseffekt beruhen.

Wie vorsichtig man bei der histophysiologischen Beurteilung dieser Gebilde sein muß, geht aus den Befunden Wails[4]) hervor. Wail fand bei ein und demselben Frosch, dem er zu verschiedenen Zeiten Leberstückchen entnahm, eine außerordentliche Verschiedenheit der Mitochondrien nach Form, Menge und Verteilung.

[1]) Policard, A.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 68. 1909; Bd. 69. 1910; Bd. 72. 1912.
[2]) Bang, J. u. E. Sjövall: Zitiert auf S. 554.
[3]) Okamoto, H.: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 250, H. 1/2, S. 275. 1924.
[4]) Wail, S. S.: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 256, S. 518. 1925.

Esaki[1]), der die Plastosomen der Fischleber untersuchte, fand beim Normaltier die Gebilde fadenförmig, nach Fütterung mit Fett tropfenförmig, nach Fütterung mit Stärke stäbchenförmig.

Berg[2]) hat auch diese Gebilde beim Feuersalamander eingehend studiert. Bei Anwendung der Eisenhämatoxylinmethode erschienen in den Leberzellen frischgefangener gutgenährter Tiere gerade oder geschlängelte Stäbchen, vielfach in der Nähe der Zellgrenzen angehäuft. Oft waren die Stäbchen an einem Ende angeschwollen und lagen dann zwischen Zellkern und Gallenpol. Daneben traten Körner und Ringe auf. Die Ringe leiteten zu Hohlkörpern mit exzentrisch gelegener Vakuole über. Bei Hungertieren fanden sich meist gerade oder nur schwach gebogene Stäbchen, die infolge der Verkleinerung der Zelle dichter gelagert erschienen. Eine Veränderung zu Hohlkörpern war hier nur selten zu beobachten. Hungerten die Tiere in der warmen Jahreszeit 5—6 Monate, so war jetzt auch eine Abnahme dieser bald als Körnchen, bald als Stäbchen auftretenden Zelleinschlüsse festzustellen. Fütterung der Tiere mit Fett ergab Hohlkörper in der Nähe der Gallencapillaren. Fütterung mit Eiweiß, Körnchen und Stäbchen. Wurden die Tiere hingegen mit Kohlenhydraten gefüttert, so traten meist Stäbchen auf, die die Zellrindenschicht und die Umgebung der Gallencapillaren (vielleicht im Zusammenhang mit einer Glykogenablagerung dortselbst) frei ließen.

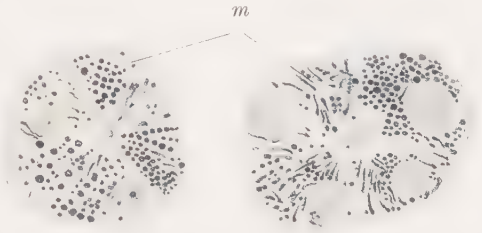


Abb. 172. Leber des Maifrosches. Heidenhainsche Eisenhämatoxylin-Färbung. *m* Mitochondria. (Zeiß' Okul. 4 × Immers. $^1/_{12}$.) (Nach Okamoto: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 250.)

Was die Warmblüter betrifft, so beobachtete Buch[3]) bei Tauben nach Fütterung rundliche Körner, Mayer, Rathery und Schaeffer[4]) in der maximalen Fettleber der Ente Stäbchen oder Körnchen, Rathery[5]) in der Leber von Kaninchen und Hunden Körnchen. Bei Hunden trat auf Fütterung von Fett, Kohlenhydraten, Eiweiß oder Lecithin keine Veränderung dieser Gebilde auf [Rathery und Terroine[6])]. Lahousse[7]) beobachtete beim Kaninchen, wie 5—6 Stunden nach der Fütterung die Körnchen peripher rückten und 11—12 Stunden nach der Nahrungsaufnahme im Zusammenhang mit der Gallensekretion schwanden. Policard[8]), der einen jungen Hund 24 Stunden hungern ließ, fand in Ketten angeordnete Stäbchen neben Körnchen und Übergangsstufen.

In der Leber von Mäusen fand Noël[9]) die Gebilde in 3 Zonen angeordnet. Wurden die Tiere nur mit gekochtem Eiereiweiß gefüttert, so traten im periportalen Parenchym der Leberzellen grobe Körner auf, die sich aus fadenförmigen Chondriokonten bildeten. In der Gegend der Venae sublobulares trat eine solche Umbildung nicht auf. Die Ausscheidung von Eiweißkörnern durch das Chondriom der Zellen soll einen normalen Vorgang darstellen, der durch Eiweißfütterung noch gesteigert werden kann.

[1]) Esaki, Shiro: Zitiert auf S. 646. [2]) Berg, W.: Zitiert auf S. 644.
[3]) Buch, H.: Anat. Hefte Bd. 45, S. 285. 1912.
[4]) Mayer, Rathery u. Schaeffer: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 68. 1911.
[5]) Rathery: Arch. de méd. exp. et l'anat. pathol. 1909; Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 72.
[6]) Rathery u. Terroine: Zitiert auf S. 636.
[7]) Lahousse: Zitiert auf S. 643. [8]) Policard, A.: Zitiert auf S. 648.
[9]) Noël, R.: Ann. anat. microscop. Bd. 19, S. 1. 1923; Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 449. 1922; Bd. 87, S. 212. 1923; Bd. 92, S. 1312. 1925.

Um die Bedeutung dieser Zelleinschlüsse für die Gallenbildung und Sekretion zu klären, ist der Versuch gemacht worden, die Gallenabsonderung durch *Cholagoga* zu vermehren. Schon Afanassiew[1]) vergiftete Hunde mit Toluylendiamin und sah, entsprechend der gesteigerten Gallensekretion, die gelben Granula der Leberzellen nach einigen Stunden zunehmen und ziemlich gleichmäßig in den Läppchen verteilt. Mayer, Rathery und Schaeffer[2]) beobachteten Veränderungen der Einschlüsse nach Einführung gesättigter und ungesättigter Fettsäuren und von Toluidendiamin.

Berg[3]), der beim Salamander durch Verfütterung von Neutralfett, fettsaurem Salz, Galle, gallensaurem Salz und Ammonnitrat die Gallensekretion steigerte, sah, wie sich dabei die Plastosomen in Hohlkörper umwandelten. Diese Veränderung konnte sich auf alle oder fast alle Plastosomen einer Zelle erstrecken, so daß die Zellen leer von Plastosomen wurden. In solchen Zellen konnten sich dann neue Plastosomen von der Form feiner Stäbchen in großer Anzahl entwickeln. Bei Vergiftung der Tiere mit Acetylphenylhydrazin erschienen die Leberzellen vergrößert, die Plastosomen zu gleichmäßig großen Körnchen zerfallen. Sprechen diese Befunde vielleicht für die Beteiligung der Gebilde an der Gallenbereitung, so wird diese Beziehung noch weiterhin durch das Bild der ikterischen Leber nahegelegt. Arnold fand in solchen Fällen in den Parenchymzellen Körnchen, Stäbchen, Fäden neben Vakuolen und verästelten Figuren, welche Gallenfarbstoff enthielten. Er ließ die Frage offen, ob es sich in diesen Bildern um den Ausdruck einer Durchtränkung der Inhalte mit Gallenfarbstoff oder um eine abnorme Speicherung oder eine gesteigerte bzw. irgendwie veränderte Sekretion des Gallenfarbstoffs handelte. Das, was die Deutung all dieser histologischen Bilder so schwierig gestaltet, ist die außerordentliche Empfindlichkeit der hier in Frage kommenden Strukturen gegen Einflüsse mannigfacher Art.

Aus den Befunden von Bang und Sjövall[4]) geht klar hervor, daß sich hier physikalisch-chemische Einflüsse wesentlich geltend machen und ferner, daß dabei der Gehalt an dem wasserreichen Glykogen eine Rolle spielen muß.

Was die in der mikroskopischen Technik eingeschlagenen Wege zur Darstellung dieser Strukturen betrifft, so haben Doyon und Policard[5]) gezeigt, daß schon einmaliges Gefrieren diese Zelleinschlüsse schädigt, ein Befund, den ich bestätigen kann. Während sich bei vorausgehender Stückfixierung der Leber in Formol die Plastosomen und ihre Abkömmlinge im Formolgefrierschnitt mit Eisenhämatoxylin darstellen lassen, gelingt dies an frischen Gefrierschnitten nicht, auch dann nicht, wenn diese Schnitte vor der Färbung in Formalin fixiert werden. Auf die starke Empfindlichkeit dieser Einschlüsse gegenüber unzureichender Fixierung haben Fiessinger[6]) und Bang und Sjövall[4]) aufmerksam gemacht. Rathery und Saison[7]) fanden beim Kaninchen die Einschlüsse durch Chloroform und Äthernarkose verändert. Mayer, Rathery und Schaeffer[2]) beobachteten einen schnellen postmortalen Zerfall. Bang und Sjövall[4]) sahen bei Einwirkung von Galle auf die überlebende Leber des Frosches einen äußerst schnellen degenerativen Zerfall der Gebilde eintreten, dieselben Veränderungen zeigten sich bei traumatischer Schädigung des Organs.

Aus Versuchen von Ciaccio[8]), Fiessinger[6]), Bang und Sjövall[4]) u. v. a. geht auch hervor, daß sich bei Vergiftungen verschiedener Art dieselben degenerativen Einflüsse geltend machen. Stolnikow[9]), der Frösche mit *Phosphorpillen*

[1]) Afanassiew, M.: Zitiert auf S. 552.
[2]) Mayer, Rathery u. Schaeffer: Zitiert auf S. 649.
[3]) Berg, W.: Zitiert auf S. 643. [4]) Bang, J. u. E. Sjövall: Zitiert auf S. 554.
[5]) Doyon, M. u. A. Policard: Zitiert auf S. 553.
[6]) Fiessinger: Zitiert auf S. 632.
[7]) Rathery u. Saison: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 67 u. Tribune méd. 1910.
[8]) Ciaccio, C.: Zentralbl. f. Pathol. Bd. 20. 1909 u. 1913; Arch. f. Zellforsch. Bd. 5. 1911 u. 1912; Biol. med. 1912.
[9]) Stolnikow: Zitiert auf S. 643.

fütterte, sah in den Leberzellen der Tiere viele nigrosinophile Körper, die in den Zellen der normalen Leber nur vereinzelt auftraten. Ähnliche Bilder traten bei Pilocarpininjektion und Peptonfütterung auf.

Pletnew[1]) fand durch Anhäufung von Pepton die Glykogenbildung beeinträchtigt, Richardson[2]) und Abelin und Corral[3]) sahen dasselbe im Durchströmungsversuch.

Nach Junkersdorf[4]) findet durch unphysiologische Eiweißabbauprodukte eine Zunahme der Fettbildung aus Glykogen statt.

Katharina Kusmine[5]), die den Einfluß von Lymphagoga (Pepton, Krebsmuskelextrakt, Blutegelextrakt) auf das Leberzellbild des Hundes untersuchte, fand in diesen Fällen die Zellen prall mit Körnern erfüllt, daneben kugelige und ovale scharfrandige Gebilde von verschiedener Größe und ohne bestimmte Lagerung, meist innerhalb, selten außerhalb der Zelle. Da in den Zellen nach der Injektion das Glykogen ganz oder zum größten Teil geschwunden war, konnten diese Einschlüsse nicht als Glykogen angesprochen werden. Stolnikow[6]) hatte in der Peptonleber des Frosches bereits ähnliche Einschlüsse beobachtet.

Auch für die Bildung der Galle in den Leberzellen ist von mehreren Autoren eine *Beteiligung des Kernes* angenommen worden. So glaubte Stolnikow[6]), daß in den Leberzellen des Frosches aus den Zellkernen Plasmosomen entstehen und sich im Zelleib in bräunlich pigmentierte Gebilde umwandeln.

Eugenie Koiransky[7]) konnte in den Leberzellen von Frosch, Salamander und Molch mit Eisenhämatoxylin Stäbchen darstellen, die zwischen Kern und Gallencapillare lagen. Während sie im Gegensatz zu Garnier bei der Zelltätigkeit keine wesentlichen Veränderungen im Kern beobachten konnte, so glaubte sie doch, diese dem Kern direkt anliegenden Gebilde als Ausdruck einer Verschiebung und Wanderung aus dem Kern in den Zelleib austretender Substanzen auffassen zu dürfen. Auch Carlier[8]) war der Ansicht, daß das Kernchromatin in den Zelleib übertritt und sich dort an der Sekretion beteiligt, Baum[9]) hält die Leberzellkerne für die Gallenbildner.

Browicz[10]) hat in mehreren Arbeiten die vielfach bestrittene Auffassung entwickelt, daß der Leberzellkern Blutfarbstoff in Gallenfarbstoff umwandelt. Die Blutcapillaren sollen durch ein besonderes intracelluläres Kanälchensystem mit den Zellkernen in Verbindung stehen.

Wir haben uns noch zu fragen, *ob zwischen den histologischen Äquivalenten des Bau- und Betriebsstoffwechsels Beziehungen bestehen.* Es wurde bereits erwähnt, daß Arnold eine solche Beziehung für das Fett und Glykogen annahm. Daß das Granoplasma mit den Plastosomen und den von ihnen abzuleitenden Gebilden in keinerlei histophysiologischer Verbindung steht, haben die Untersuchungen Bergs[11]) am Salamander gezeigt. Etwas schwieriger liegen die Verhältnisse beim Glykogen. Die meisten, die sich mit dieser Frage beschäftigten, haben eine Beziehung verneint. Zahlreiche Untersuchungen früherer Autoren haben gezeigt, daß das Maximum der Gallenbildung in die 2.–15. Stunde nach der Nahrungsaufnahme fällt, dem Maximum der Glykogenspeicherung also erhebliche Zeit vorausgeht. Cl. Bernard[12]) und Barfurth[13]) bemerkten, daß

[1]) Pletnew u. Asher: Biochem. Zeitschr. Bd. 21. 1909.
[2]) Richardson: Biochem. Zeitschr. Bd. 70. 1915.
[3]) Abelin u. Corral: Biochem. Zeitschr. Bd. 83. 1915.
[4]) Junkersdorf, P.: Zitiert auf S. 636.
[5]) Kusmine, Katharina: Zeitschr. f. Biol. Bd. 46, S. 554. 1905.
[6]) Stolnikow: Zitiert auf S. 643.
[7]) Koiransky, Eugenie: Anat. Anz. Bd. 25, S. 435. 1904.
[8]) Carlier, A.: Zitiert auf S. 594. [9]) Baum, H.: Zitiert auf S. 635.
[10]) Browicz, C.: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 19. 1905.
[11]) Berg, W.: Zitiert auf S. 643.
[12]) Bernard, Cl.: Zitiert auf S. 592. [13]) Barfurth: Zitiert auf S. 553.

beim Embryo die Bildung der Galle in der Leber früher erfolgt als die Glykogenspeicherung. R. Heidenhain machte vor allem geltend, daß im Hunger das Glykogen schwinden kann, während die Gallenbildung weitergehe, und Rathery[1]) konnte entsprechend im histologischen Bilde zeigen, daß in diesem Zustand das Leberglykogen fehlen kann, während noch massenhaft Granula vorhanden sind.

Für eine Beziehung beider Vorgänge sprach sich Barfurth[2]) aus, der den Einwurf Wolffbergs[3]) heranzog, eine Abwesenheit des Glykogens beweise nicht, daß es nicht doch in der Zelle vorhanden sei. Wir können gegen solche Hypothesen einwenden, daß sie außerhalb des Rahmens des histologisch Erfaßbaren fallen und darum auch nicht Gegenstand der Histophysiologie sein können.

Bang und Sjövall[4]) brachten überlebende Froschlebern in Ringerlösung mit 3proz. Alkohol bzw. Adrenalin 1 : 100 000 und fanden danach keine wesentlichen Veränderungen der Plastosomen. Nachdem sie auf diese Weise festgestellt hatten, daß Adrenalin die Plastosomen nicht verändert, spritzten sie Fröschen Adrenalinlösung ein. Während sich das Glykogen in der Leber hierbei stark vermindert hatte, zeigten die Plastosomen keine wesentlichen Veränderungen. Sie lehnten auf Grund dieser Versuche eine Beziehung der Elemente der Gallenbildung zur Zuckerbildung ab. Wir dürfen eine solche Beziehung in biologischem und chemischem Sinne mit Recht verneinen, schon aus dem Grunde, weil irgendwelche chemisch-biologische Korrelationen zwischen Betriebsstoffen und Baustoffen, selbst wenn sie bestehen, über den Stand unserer heutigen histophysiologischen Erkenntnis weit hinausgehen. Wir dürfen hingegen gerade für das Glykogen eine physikalisch-chemische Beziehung zu den histologischen Äquivalenten des Baustoffwechsels annehmen, die bei der Fixierung sekundär zum Ausdruck kommt.

Wir wenden uns von der Gallenbereitung zur *Gallenabsonderung.*

Seit frühere Autoren gezeigt hatten, daß in die Gallengänge eingeführte Injektionsmassen in die Leberzellen eindringen, haben zahlreiche Forscher ihre Aufmerksamkeit dieser Frage zugewandt. Die Untersuchungen von v. Kupffer[5]), Asp[6]), Pfeiffer[7]), Wyss[8]), Popoff[9]), Krause[10]), Jagić[11]), Heinz[12]), Eppinger[13]), Schlater[14]) u. a. haben übereinstimmend die Existenz intracellulärer Gallencapillaren erwiesen. Die mit der Golgi-Methode, nach Heidenhain-Biondi und mit Weigerts Neurogliabeize darstellbaren Kanälchen dringen bis gegen den Zellkern vor und umgreifen ihn halbkreisförmig, ohne direkt mit ihm in Zusammenhang zu treten. Was ihre Wandung betrifft, so besteht sie nach einigen [Eberth[15]), Peszke[16]), Fleischl[17]), Eppinger[13])] aus einer direkten Fortsetzung des Cuticularsaumes der Gallengangsepithelien, nach anderen [Hering[18]), Frey[19]), Harley[20]), v. Ebner[21]),

[1]) Rathery: Zitiert auf S. 649.
[2]) Barfurth: Zitiert auf S. 553.
[3]) Wolffberg: Zitiert auf S. 640.
[4]) Bang, J. u. E. Sjövall: Zitiert auf S. 554.
[5]) v. Kupffer, C.: Zitiert auf S. 617.
[6]) Asp, G.: Ber. d. kgl. sächs. Ges. d. Wiss. 1873.
[7]) Pfeiffer, L.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 23, S. 22. 1884.
[8]) Wyss, O.: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 35, S. 553. 1866.
[9]) Popoff, L.: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 81, S. 524. 1880.
[10]) Krause, R.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 42, S. 53. 1893.
[11]) Jagić, W.: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 33, S. 302. 1903.
[12]) Heinz, R.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 58, S. 567. 1901.
[13]) Eppinger, H.: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 31, S. 230. 1902.
[14]) Schlater, G.: Anat. Anz. Bd. 22. 1902.
[15]) Eberth, C. J.: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 39, S. 70. 1867 u. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 3, S. 423. 1867.
[16]) Peszke: Inaug.-Dissert. Dorpat 1873.
[17]) Fleischl: Ber. d. kgl. sächs. Ges. d. Wiss. 1874.
[18]) Hering, E.: Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss., Wien. Mathem.-naturw. Kl. I, Bd. 54.
[19]) Frey: Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1892.
[20]) Harley, V.: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1893, S. 291.
[21]) v. Ebner, V.: Köllikers Handb. d. Gewebelehre, 6. Aufl., Bd. III. 1899.

Geberg[1]), Krause[2]), Zimmermann[3])] aus einer verdichteten ektoplasmatischen Grenzschicht der Leberzellsubstanz.

Die Frage der Wandung steht auch hier wieder in Beziehung zu der histophysiologischen Deutung der Kanäle im Sinne präformiert morphologisierter oder funktionell wechselnder Strukturen. Scubinski[4]), welcher bei Hunden den Ductus choledochus unterband, fand in den binnenzelligen Kanälen knopfförmige Verdickungen, die er als Sekretvakuolen deutete, was gegen eine morphologisierte Präexistenz der Strukturen spricht. Auch Arnold kam zu der Auffassung, daß es sich hier nicht um unveränderliche Einrichtungen der Zelle handeln könne, glaubte aber, daß die Kanäle einer Verflüssigung und Vakuolisierung von Zellinhalten ihre Entstehung verdanken. Eine ähnliche Anschauung entwickelte Fiessinger[5]), der während der Funktion der Zellen Vakuolen auftreten sah, die mit den Kanälen nur durch einen feinen Fortsatz zusammenhingen und sich allmählich entleerten. Wenn wir die physikalisch-chemische Betrachtungsweise heranziehen, so können wir annehmen, daß es sich bei den binnenzelligen Kanälen um den Ausdruck einer Verflüssigung von Sekretionsprodukten handelt, die sich von den nichtverflüssigten abtrennen und in Gestalt von Sekretstraßen nach bestimmter Richtung Abfluß verschaffen. In diesem Sinne sprechen auch Beobachtungen Kuljabkos[6]), der bei Fröschen die Kanälchen in der Tätigkeit zahlreich fand, während sie bei Zellruhe und bei Winterfröschen fehlten.

Die neuere Zeit, namentlich die Untersuchungen von Ciaccio[7]), Aschoff[8]) und Kawamura[9]), haben unsere histochemische Kenntnis der Fette auf die *Lipoide* und die *Cholesterinester* erweitert. Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, daß auf Zufuhr lipoider Substanzen eine Vermehrung der Lipoide in der Leber eintritt. Viele dieser Befunde fallen bereits in das Gebiet der pathologischen Anatomie, sind aber auch für die normale Histophysiologie von größtem Interesse.

Ciaccio stellte fest, daß schon unter normalen physiologischen Bedingungen die Leberzellen, Sternzellen und Epithelzellen der Gallencapillaren lipoide Substanzen enthalten können. Hanes[10]) fand in der Leber eines 7 Tage alten Hühnerembryos nicht doppelbrechende Fetttropfen. Nach 14 Tagen Bebrütung waren die Tropfen zum Teil doppelbrechend, am 16. Bebrütungstage zeigten sie alle diese Erscheinung. 10 Tage nach Verlassen des Eies waren noch reichlich doppelbrechende Tropfen vorhanden. Später gaben diese Gebilde die charakteristischen Färbereaktionen der Cholesterinester, so daß ein Übergang von Lipoidgemischen in fast reine Cholesterinester anzunehmen war. In noch späteren Stadien war diese Reaktion nicht mehr vorhanden. Die Leber von Hunden gab fetal und eine Woche nach der Geburt dasselbe Resultat. Ignatkowsky[11]), welcher Kaninchen mit *Hühnerei* fütterte, fand die Leber der Tiere lipoidreich, einen großen Teil der Zellen geschädigt. Neben Cholesterinschollen und Nadeln waren Lipoidtropfen nachzuweisen. Chalatoff[12]) erhielt dieselben Befunde bei Fütterung mit Ochsenhirn, nicht aber, wenn Sonnenblumenöl, Lebertran oder Ochsenfett verfüttert wurden. Wesselkin[13]), der Kaninchen mit Eidotter oder Lecithinmilch ernährte, fand die Leber vergrößert und besonders in der Läppchenperipherie

[1]) Geberg: Internat. Monatsschr. f. Anat. u. Physiol. Bd. 50 u. 54.
[2]) Krause, R.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 42, S. 53. 1893.
[3]) Zimmermann, K. W.: Zitiert auf S. 558.
[4]) Scubinski, A.: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 26, S. 446. 1899.
[5]) Fiessinger: Zitiert auf S. 632.
[6]) Kuljabko, A. A.: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 12, S. 380. 1898.
[7]) Ciaccio, C.: Zitiert auf S. 650. [8]) Aschoff, L.: Zitiert auf S. 550.
[9]) Kawamura, R.: Zitiert auf S. 550.
[10]) Hanes: Zentralbl. f. allg. Pathol. Bd. 23. 1912.
[11]) Ignatkowsky, A. J.: Nachr. d. k. mil.-med. Akad. Bd. 17. 1908.
[12]) Chalatoff, S. S.: Charkower med. Zeitschr. 1912.
[13]) Wesselkin, W. W.: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 212, S. 225. 1913.

sudanophile Tropfen, daneben Schollen und Nadeln, auch außerhalb der Zellen. Die Tropfen waren nicht doppelbrechend und Neutralfett, die Schollen und Nadeln doppelbrechend. Sie schmolzen bei 54—56° und erwiesen sich damit als Cholesterinester. Auch die Leber normaler, mit Milch ernährter Kaninchen konnte manchmal diese Krystalle enthalten.

Leschke[1]) hat mit Mercurinitrat-Schwefelwasserstoff in der Leber **Harnstoff** histochemisch dargestellt. Er fand bei Anwendung seiner Methode geschwärzte, auf Harnstoff beruhende Niederschläge, die bei der Fütterung die Leberzellen erfüllten, während sie im Zustand der Verdauungsruhe mehr in den Sternzellen lagen. Die interessanten Befunde zeigen, daß die Zellen des reticuloendothelialen Apparates nicht nur beim Hintransport, sondern auch beim Abtransport von Stoffen in der Leber beteiligt sind.

Gehen wir zur Betrachtung des **Eisens** über, so handelt es sich hier um ein histophysiologisch sehr problematisches Gebiet, das wir auf Grund tieferer Erkenntnis heute anders beurteilen als die früheren Autoren. Macallum hat auf Grund ausgedehnter Untersuchungen histochemisch anorganisches freies Eisen und maskiertes organisch gebundenes Eisen unterschieden.

Ersteres gibt die Berlinerblaureaktion, letzteres läßt sich bei Anwendung der Ammoniumsulfidglycerinmethode, nach längerem Stehen der Präparate im Brutofen bei 60°, nachweisen. Das Hämoglobineisen wird durch diese Methode nach Macallum nicht angegriffen.

Im Gegensatz zu dieser Auffassung sind wir in neuerer Zeit zu der Anschauung gelangt, daß man von maskiertem Eisen nicht sprechen kann. Denn, wie Hueck[2]) feststellte, gibt u. U. auch das anorganische Eisen keine Reaktion, weil im Gewebe Stoffe vorhanden sind, welche eine solche Reaktion verhindern (wahrscheinlich Nucleinsäure). Eine positive Eisenreaktion beweist also nur, daß Eisen an den Stellen der positiven Reaktion vorhanden ist, aber nicht, daß es an anderen Stellen fehlt, wo es die Reaktion aus inneren Ursachen der Zelle heraus nicht anzeigt. Wir können hier noch weiter gehen. Takahata[3]) hat jüngst gezeigt, daß in Organen, welche anorganische Eisensalze enthalten, eine gewisse Menge von ihnen in Eiweiß und Nucleoproteidniederschläge übergeht, wo das Metall in kolloider Lösung gehalten wird und erst ausflockt, wenn die Lösungen längere Zeit erwärmt werden. Es ist damit das Prinzip der Macallumschen Methode geklärt und histophysiologisch dahin beantwortet, daß der Nachweis des Eisens an bestimmten Stellen der Zelle durch diese Methode nicht beweist, daß das Metall im Leben tatsächlich an dieser Stelle bzw. in dem betreffenden Zellbestandteil gelegen hat.

Schneider[4]) konnte in der Leber des Olmes histochemisch reichlich Eisen nachweisen, das gleichmäßig im Bindegewebe und namentlich in den Sternzellen lag, während die Parenchymzellen nur wenig Eisen enthielten. Die Kerne gaben deutliche Eisenreaktion. Ziegler[5]), der Tieren Ferratin subcutan oder intravenös einspritzte, fand in den Bindegewebszellen, Sternzellen, Capillarendothelien und Leukocyten der Leber Eisen abgelagert, die Leberzellen waren meist frei davon. Nach Hochhaus und Quincke[6]) läßt sich in der Leber normal ernährter Mäuse besonders im portalen Teil der Läppchen Eisen nachweisen, das nach Fütterung mit Carniferrinkäse + Brot manchmal an Menge zunahm. Hall[7]) fand in ähnlichen Versuchen mit Carniferrinfütterung nach einer Woche in der Leber nur wenige siderofere Körnchen, während nach 3—6 Wochen Fütterung die Körnchen stark vermehrt waren und sich besonders in den der V. centralis benachbarten Zellen und in den Gallengängen

[1]) Leschke, E.: Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden 1914.
[2]) Hueck, W.: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 54, S. 68. 1912.
[3]) Takahata: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 136, S. 214. 1924.
[4]) Schneider, R.: Sitzungsber. d. preuß. Akad. d. Wiss. Bd. 2, S. 887. 1890.
[5]) Ziegler, P.: Verhandl. d. Ges. dtsch. Naturforsch. u. Ärzte, 66. Vers. Wien 1894.
[6]) Hochhaus, H. u. H. Quincke: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 37, S. 159. 1896.
[7]) Hall, W. S.: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1896, S. 49.

fanden. Da sich zu dieser Zeit der Eisengehalt der Darmwand gerade umgekehrt verhielt, so war anzunehmen, daß eine Wanderung des Metalls aus dem Darmepithel in die Leber stattgefunden hatte, die es speicherte und wahrscheinlich in der Galle wieder ausschied. In den Lebern eisenfrei ernährter Mäuse waren siderofere Körnchen nur spärlich vorhanden. Hall beobachtete auch, daß sich einige Körnchen erst nach 12 Stunden Behandlung im Brutofen färbten. Die Erklärung dieses Befundes liegt in dem oben Gesagten. Bei ganz jungen säugenden Mäusen war die histochemische Reaktion negativ, obgleich sie nach chemischen Analysen nicht weniger Eisen enthielten als erwachsene Tiere.

Es seien schließlich noch Befunde erwähnt, welche zwar die anderen Verdauungsdrüsen betreffen, am besten aber hier besprochen werden. Im *Pankreas*, in den Magendrüsen und in den Speicheldrüsen konnte Macallum mit seiner Methode cytoplasmatisch maskierte Eisenverbindungen nachweisen, die er mit der Bildung der Zymogene in Beziehung brachte und als Prozymogen bezeichnete. Wenn die Zellen, wie im Ruhestadium, mit Präprodukten angefüllt waren, war die Menge des maskierten Eisens gering, während die ermüdete granulaarme Zelle das maskierte Eisen viel reichlicher enthielt. Besonders auffallend war, daß sich diese Verbindung nur in den Hauptzellen, nicht in den Belegzellen des Säugetiermagens fand. Auf Grund unserer heutigen Kenntnis werden wir daran denken müssen, daß sich in den sekreterfüllten Zellen Stoffe befinden, welche irgendwie an die Präprodukte gebunden, die Ausflockung des Eisens bei Erwärmung zum Teil verhindern. Der Befund Macallums in den Hauptzellen läßt den Gedanken aufkommen, daß das Granoplasma, das, wie wir oben bemerkten, wahrscheinlich in dem sog. Nucleoproteid der Autoren enthalten ist, hierbei eine Rolle spielt. Der sehr wechselnde Eisengehalt der Nucleoproteide dürfte in dem von Takahata gegebenen Sinne zu deuten sein.

Mit dem Eisen in gewissem Zusammenhang stehen **einige Pigmente.** Wir finden Pigment vor allem bei niedrigen Wirbeltieren in Zellen mesenchymatischer Herkunft.

Eberth[1]), der diese Elemente bei zahlreichen Amphibien untersuchte, unterschied corticale und zentrale Zellenmassen, die je nach Alter, Jahreszeit und Tierart in verschiedener Stärke entwickelt sein konnten. Es handelte sich um meist mehrkernige, zwischen Blutgefäßen und Parenchymzellen eingeschaltete Zellen, die an frischen Objekten amöboide Bewegungen ausführten und häufig Pigment enthielten. Nach Ponfick[2]) und Oppel[3]) liegen die Zellen in Lymphräumen, nach Leonard[4]) um die Blutgefäße, während Braus[5]) auch eine intravasale Lokalisation für möglich hält, wie sie Eberth beim Frosch beschrieben hat. Was ihre Herkunft betrifft, so sprach sie Eberth als farblose Blutkörperchen oder Elemente der Milzpulpa an, und Leonard wies auf die Ähnlichkeit mit pigmentierten Zellen hin, die man in der Milz antrifft. Löwit[6]) brachte sie beim Frosch mit Endothelzellen und Leukocyten in Zusammenhang. Oppel und Braus kamen zu der Auffassung, daß es sich um Wanderzellen handelt, die zu bestimmten Zeiten aus dem Darm auf dem Lymphwege in die Leber wandern. Nach den Untersuchungen von Asvadourowa[7]) entstammen sie in der Leber der Amphibien aus polynucleären Leukocyten des lymphoiden Lebergewebes, aus den Kupfferschen Zellen und mononucleären intravasalen Leukocyten. Je nach Tierart, Jahreszeit und physiologischem Funktionszustand des Organs werden diese Quellen in verschiedener Weise zur Bildung der Zellen herangezogen. Über die Entstehungsweise ihres Pigments sind recht verschiedene Auffassungen vertreten worden. Alice Leonard[4]) glaubte, daß in der Froschleber Kerne zerfallen könnten, wobei eine Substanz entstehe, aus der sich das Pigment bilde. Löwit[6]) schloß aus der Beobachtung, daß die Pigmentzellen der Froschleber häufig rote Blutkörperchen und deren Zerfallsprodukte enthielten, daß sich das Pigment aus den roten Blutkörperchen bildet. Diese Auffassung ist dann von Asvadourowa[7]) in neuerer Zeit bestätigt worden. Sie wies für Frosch und Kröte nach, daß die Pigmentzellen rote Blutkörperchen phagocytieren und auslaugen, wobei aus den Blutkörperchenresten kugelige Körper entstehen, welche die Eisenreaktion geben. Diese Einschlüsse konnten sich in Pigment umwandeln. Wir haben bereits oben erwähnt, daß beim Kaltblüter ein umgekehrtes Verhältnis zwischen Fettanhäufung und Pigmentgehalt der Leber besteht. Eberth fand Pigmentlebern bei frisch gefangenen Salamandern beiderlei Geschlechts von Beginn des Frühlings bis gegen die Mitte des Winters, pigmentarme Lebern außerhalb dieser

[1]) Eberth, C. J.: Zitiert auf S. 652. [2]) Ponfick, E.: Zitiert auf S. 633.
[3]) Oppel, A.: Sitzungsber. d. Ges. f. Morphol. u. Physiol. in München, Dez. 1889.
[4]) Leonard, Alice: Zitiert auf S. 629.
[5]) Braus, H.: Zitiert auf S. 558. [6]) Löwit, M.: Zitiert auf S. 635.
[7]) Asvadourowa: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1907; Cpt. rend assoc. anat. Nancy 1909; Arch. d'anat. microscop. Bd. 15.

Zeit. Alice Leonard berechnete den Pigmentgehalt der Leber des Wasserfrosches für verschiedene Jahreszeiten und kam zu folgenden Zahlen:

im November	0,7 %
„ Dezember	4,13 %
„ April	11,17 %
„ Juni	2,77 %
„ Juli	0,68 %

In neuerer Zeit hat Berg[1]) am Feuersalamander die Histophysiologie dieser Elemente weiter verfolgt. Bei guternährten Tieren im Herbst ist die Zahl der Pigmentzellen relativ gering, sie sind hier nur vereinzelt in der corticalen Schicht und in den zentralen Inseln vorhanden. Man findet bei solchen Tieren zwei Zelltypen, Zellen von unregelmäßig polygonaler Form, mit viel dunklem Pigment angefüllt, und Zellen mit mehr ausgebreiteten breiten Fortsätzen und nur geringem Pigmentgehalt. Diese Zellart enthält homogene kugel- oder linsenförmige Einschlüsse, die sich zuweilen mit Methylgrün-Pyronin rötlichblau, mit Triacid schmutziggrün färben. In der kleinen Leber des Hungertieres im Frühling sind die Pigmentzellen stark vermehrt. Neben großen, unregelmäßig polygonalen dunklen Elementen, welche einen verschieden gelegenen Kern und Einschlußkörper enthalten, um die vielfach die Pigmentkörnchen konzentriert oder geballt sind, kommen unregelmäßig geformte, meist langgestreckte Zellen vor, die sich zwischen die pigmentierten und pigmentfreien Zellen einschieben. Diese Zellen enthalten wenig Pigment und zahlreiche homogene basophile Einschlüsse. Berg führte den Nachweis, daß es sich um rote Blutkörperchen handelt, welche phagocytiert werden und nach vorausgehender Quellung einem Zerfall unterliegen, wobei Größe und Färbbarkeit abnimmt. Mit dem Grade des Zerfalls geht gleichzeitig eine Vermehrung des Pigments und des nachweisbaren Eisens einher. Beim extremen Hungertier war eine solche Phagocytose der roten Blutkörperchen noch häufiger zu beobachten, so daß der Zustand des Stoffwechsels als Ursache für den wechselnden Pigmentgehalt der Leber anzusprechen ist. Nehmen die Tiere mit der warmen Jahreszeit wieder Nahrung auf, so nimmt die Zahl der Pigmentzellen und ihr Pigmentgehalt ab. Es treten dann in den zentralen Inseln mehr Leukocyten auf, unter denen die eosinophilen besonders auffallen. Die Pigmentzellen werden jetzt kleiner, ihre Einschlußkörper seltener, bei manchen Zellen sieht man Buchten, in denen Leukocyten gelegen sind. Ein Teil der Zellen verfällt der Degeneration unter Abgabe des Pigments nach außen.

Während die Pigmentzellen beim frisch gefangenen Salamander im Spätsommer und Herbst meist eisenfrei waren und nur zuweilen eine geringe, an einzelne Einschlußkörper gebundene Berlinerblaufärbung zeigten, waren die Elemente beim Hungertier im Frühling reich an freiem Eisen. Hier färbte sich in den großen Pigmentzellen ein Teil der Kugeln blau, ebenso die Klumpen, welche um die Kugeln konzentriert waren. In den jungen Pigmentzellen waren die intakten roten Blutkörperchen nicht gefärbt, wohl aber die sie umgebenden Körner und Klumpen. Die Endothelzellen der Blutcapillaren enthielten in solchen Präparaten vielfach stark blau gefärbte Einschlüsse, seltener fanden sich diese in intravasalen Leukocyten, während die Leberzellen nie nachweisbares Eisen enthielten.

In der Leber der Warmblüter treten die hier beschriebenen mesenchymatischen Elemente gegenüber dem Anteil der Parenchymzellen zurück, und wir finden ihre phagocytären Eigenschaften in den Sternzellen wieder.

Pilliet[2]) beschrieb Pigmentzellen bei der Ente und dem Bussard in unmittelbarem Kontakt mit der Vene. Carlier[3]) sah beim Igel neben Pigmentkörnchen in der Leberzelle große runde oder ovale einkernige Zellen, die eisenhaltiges Pigment enthielten. Sie fanden sich in den großen, zur Leber gehenden Venen und in den Capillaren. Er glaubte, daß es sich um phagocytäre Elemente handle, die das Pigment zugrunde gegangener Blutkörperchen aufnehmen. Nach Übertritt der Körnchen in die Leberzellen sollen die Körnchen das Eisen verlieren und in die Galle als Gallenpigment übergehen.

In der Leber des Menschen kommt ein sog. Abnutzungspigment vor (Lipofuscin Borst). Nach Hueck[4]) zeigt es eine Ähnlichkeit mit den Lipoiden im Sinne Aschoffs, färbt sich mit Sudan gelbrot, nach Unna blau, mit Eisenhämatoxylin schwarz, mit Osmiumsäure verschieden. Es ist in geringem Maße fettlöslich und blaßt nach Kochen mit Alkohol und Chloroform ab. Neben diesem Pigment findet sich in der normalen Leber auch Hämosiderinpigment, das die Eisenreaktion gibt, in Säuren löslich ist und sich gegen Alkali, Fettlösungs- und Bleichungsmittel resistent verhält. Lipochrome werden nur selten angetroffen.

[1]) Berg, W.: Zitiert auf S. 638.
[2]) Pilliet, A. H.: Zitiert auf S. 627.
[3]) Carlier, A.: Zitiert auf S. 594.
[4]) Hueck, W.: Zitiert auf S. 654.

Nach Arndt[1]) enthält die Leber der Haussäugetiere Abnutzungspigment nur selten, während sich Hämosiderinpigment besonders bei Pferd und Schwein findet. Nach Okamoto[2]) sind in der Leber der Kröte beide Pigmentarten vorhanden, zur Begattungszeit vermehrt, im Sommer hingegen vermindert.

Wir haben noch die *Lage und Größe des Kernes in der Leberzelle unter dem Gesichtspunkt der Zellfunktion* zu betrachten. Es dürften hier sehr komplizierte Vorgänge vorliegen, bei denen es sich vorerst nicht entscheiden läßt, inwieweit Prozesse im Kern selber oder der Gehalt des Zelleibs an Betriebs- bzw. Baustoffen maßgebend sind.

Während Oppel auf Grund seiner Untersuchungen am Olm betonte, daß der Leberzellkern stets zentral liege, erwähnte Flemming[3]), daß er an der dem Blutgefäß zugekehrten Seite gelegen sei. Baum[4]) fand beim Pferd, daß der Kern gewöhnlich zentral liegt, bei der Tätigkeit aber mehr nach der Peripherie rückt. Münzer[5]) fand in der Leber der Eidechse die Kerne fast regelmäßig an der Blutgefäßseite. Über die Änderung der Kerngröße unter den verschiedenen funktionellen Bedingungen liegen viele Untersuchungen vor. Alice Leonard[6]) fand beim Grasfrosch die Zellkerne im April am größten, wenn der Umfang des Zelleibes sein Minimum hatte. Im Dezember waren die Kerne klein, im Juni und Juli von verschiedener Größe. Im Juli lagen sie bald am Zellrand, bald in der Zellmitte, manchmal waren in einer Zelle jetzt zwei Kerne vorhanden. Moszeik[7]) beobachtete in der Hunger- und Wärmeleber des Frosches relativ große Kerne. Der Kern der Leberzellen frisch gefangener, gut ernährter Salamander ist nach Berg[8]) groß und chromatinreich, während er sich beim Hungertier einigermaßen proportional dem Hungerzustand verkleinert. Die Kerne von mit Kohlenhydraten gefütterten Tieren hatten im ganzen die Größe der von Hungertieren, doch waren bisweilen übermäßig große Kerne vorhanden. Häufiger fanden sich etwas aufgequollene Nucleolen sowie solche, in denen sich ein oder zwei exzentrisch gelegene Körnchen fanden. Das Chromatin an der Innenseite der Kernmembran fehlte fast ganz, das im Kernraum verteilte Chromatin war grob granulär. Bei mit Eiweiß gefütterten Tieren standen die Kerne an Größe zwischen denen der frisch gefangenen und der Hungertiere. Es war die Anzahl der Kerne mit zwei und drei Nucleolen vermehrt, das randständige Chromatin war etwas stärker ausgebildet.

Beim Hunde fand Afanassiew[9]) die Zellkerne der Leberzellen bei Fütterung mit Kartoffeln und Zucker besonders groß, beim Hunger verkleinert. Die Änderung der Kerngröße in den Leberzellen weißer Mäuse unter verschiedenen Bedingungen der Fütterung wird durch die oben gebrachten Befunde Boehms und Ashers[10]) illustriert.

Über die Mehrkernigkeit der Leberzellen haben wir bereits oben gesprochen. Es sei hier noch erwähnt, daß Arapow[11]) bei weißen Mäusen die Verdoppelung der Kerne bei Fütterung von Eiweiß und Pepton am häufigsten sah, bei Fütterung mit Fett und Kohlenhydraten weniger häufig, im Hungerzustand vereinzelt. In der Hungerleber des Hundes sind hingegen nach Afanassiew[9]) zweikernige Leberzellen häufig.

Was die *Abhängigkeit des Leberzellbildes vom Nervensystem* betrifft, so fand Afanassiew[9]) beim Hunde nach Durchschneidung der Lebernerven die Leberzellen mäßig vergrößert und mit braungelblichen Körnchen erfüllt. Nach Exstirpation des Plexus coeliacus waren nach Fichera[12]) während der einsetzenden Glykosurie die Zellen geschwollen, mit Glykogen angefüllt, der Kern kleiner

[1]) Arndt, H. J.: Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere Bd. 28, S. 81. 1925.
[2]) Okamoto, H.: Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 31, S. 16. 1925.
[3]) Flemming, W.: Zellsubstanz, Kern- und Zellteilung. Leipzig 1882.
[4]) Baum, H.: Zitiert auf S. 635.
[5]) Münzer, F. T.: Zitiert auf S. 629.
[6]) Leonard, Alice: Zitiert auf S. 629.
[7]) Moszeik, O.: Zitiert auf S. 640.
[8]) Berg, W.: Zitiert auf S. 638.
[9]) Afanassiew, M.: Zitiert auf S. 652.
[10]) Boehm, P. u. L. Asher: Zitiert auf S. 639.
[11]) Arapow: Arch. des sciences biol. publ. par l'inst. imp. de med. exp. à St. Petersbourg Bd. 8, 2, S. 184. 1901.
[12]) Fichera, G.: Zitiert auf S. 550.

als normal. Wenn die Glykosurie geschwunden war, nahmen die Zellen wieder normales Aussehen an und enthielten Körnchen. Cavazzani[1]), welcher den Plexus coeliacus reizte, fand danach die Zellen verkleinert, ihren Glykogengehalt vermindert, die Granula zentral gerückt und zahlreicher. Der Kern war verkleinert und lag mehr in der Zellmitte, das Gesamtbild der Zelle entsprach mehr dem Hungerbild. Nach Anlegung einer *Eckschen Fistel* beim Hunde sind nach Fischler[2]) die Leberzellen verkleinert.

F. Der Darm.

I. Der allgemeine Bau des Darmes als Ausdruck der Funktion.

Der an den Magen bzw. die Schlundhöhle sich anschließende Teil des Verdauungsrohres, der Darm, stellt in seiner primitivsten Entwicklung beim Amphioxus, den Rundmäulern, einigen Knochenfischen, Lurchfischen und den niedrigsten Amphibien (Olm) ein gerades Rohr dar, das durch die Einmündungsstelle des Ductus hepatoentericus in Vorder- und Mitteldarm getrennt wird und sich in den Enddarm fortsetzt. Schon bei manchen Fischen kommt es zu Schlängelungen und Schlingenbildungen des Rohres, die bei höheren Wirbeltieren stärkere Grade erreichen und, wie der Darm der Pflanzenfresser zeigt, eine Anpassung des aus funktionellen Ursachen verlängerten Darmrohres an den ihm zur Verfügung stehenden Bauchraum bedeuten.

Bei einigen Fischen, mehr noch bei Amphibien, Reptilien, Vögeln und Säugern ist das Darmrohr in zwei deutliche Abschnitte abgesetzt, und es kommt hier oft durch Bildung einer kreisförmigen Klappe zur Trennung in einen Dünndarm- und Dickdarmabschnitt. Bei Amphibien und Reptilien zeigt der Endabschnitt des Dickdarms, das Rectum, eine beträchtliche Ausdehnung, während bei den Säugern der weiter nach oben gelegene Abschnitt, das Kolon, eine besondere Entwicklung erfährt und eine Neuerwerbung dieser Tierklasse darstellt. Bei vielen Fischen, bei den Amphibien, Reptilien, Vögeln und Monotremen mündet der Darm gemeinsam mit den Urogenitalkanälen in einen besonderen Hohlraum, die Kloake, bei den Säugern sind die Mündungsstellen getrennt. Bei Fischen, welche keine Kloake besitzen, liegt die Darmmündung vor der Urogenitalöffnung. Bei Vögeln besitzt die Rückwand der Kloake eine besondere Tasche, die Bursa Fabricii, deren Bedeutung unbekannt ist. Bei weiblichen Marsupialiern, Nagern und Insectivoren sind Anus und Urogenitalöffnungen von einem gemeinsamen Sphincter umgeben.

Die funktionellen Momente, welche am Darm der Wirbeltiere zum Ausdruck kommen und auf seine Gestaltung im Laufe der Entwicklung eingewirkt haben, lassen sich auf drei Gesichtspunkte zurückführen. Einmal darauf, daß der Darm ganz allgemein einen *Nahrungsbehälter* darstellt, zweitens, daß *Einrichtungen* getroffen sein müssen, *die Nahrung fortzubewegen und die Beanspruchung des Rohres auf Druck- und Zugfestigkeit in seiner Gesamtheit wie in seinen Zellen funktionell anzupassen*, drittens *auf die chemische Aufgabe der Resorption des Darminhalts und der Sekretion der Verdauungssäfte.*

Für die Aufgabe des *Darmes als Behälter der Nahrung* ist das Nahrungsbedürfnis, das Quantum der aufgenommenen Nahrung, maßgebend.

Schon Nuhn[3]) bemerkte, daß die Wirbeltiere, welche in einer Zeit mehr Nahrung aufnehmen, einen längeren Mitteldarm besitzen. Gaupp[4]) berechnete das Verhältnis der Rumpflänge zur Dünndarmlänge bei Rana esculenta 1 : 1.9, bei Rana fusca nur 1 : 1.02 und führte diese bei ganz gleicher Ernährungsweise beobachteten Unterschiede auf die größere Kraft und vitale Energie des Wasserfrosches zurück.

Bei den Säugetieren, welche große Mengen einer voluminösen cellulosereichen Pflanzennahrung zu sich nehmen, finden wir das Kolon und namentlich das Coecum besonders geräumig. Daß hier aber die Celluloseverdauung nicht allein

[1]) Cavazzani, E.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 57, S. 181. 1894.
[2]) Fischler, F.: Physiologie und Pathologie der Leber. Berlin 1916.
[3]) Nuhn, A.: Du Bois' Arch. f. Anat. u. Physiol. 1870, S. 333.
[4]) Gaupp, E.: Anatomie des Frosches. Braunschweig 1904.

maßgebend ist, sehen wir beim Vogel, der zum Teil einen langen und weiten Enddarm besitzt, aber keine Cellulose verdaut.

Was die *mechanische Anpassung* betrifft, so finden wir beim Amphioxus in dem der Nahrungspassage dienenden Epibranchialhöhlenabschnitt und im Mittel- und Enddarm, der hier muskelfrei ist, Zellen mit Geißelhaaren, welche vielleicht dazu dienen, die Beförderung des Darminhalts zu unterstützen.

Eine solche Funktion dürfen wir sicher dem *Flimmerbesatz der Zellen* zuschreiben, der beim Amphioxus und bei Protopterus das ganze Leben vorhanden ist, bei Ammocoetes bis zur Metamorphose besteht und beim erwachsenen Neunauge, bei vielen anderen Fischen und bei Amphibien nur noch in gewissen Darmabschnitten sich findet, während er bei den höheren Wirbeltieren nur noch ausnahmsweise vorkommt. Doch ist die Ansicht berechtigt, daß die Strichelung des Randsaumes der Zylinderepithelzellen, die wir hier finden, ein Überbleibsel des früher vorhandenen Flimmersaumes darstellt. Daß der Stäbchenbesatz der Darmepithelien eine mechanische Anpassung bedeutet, ist naheliegend.

v. Thanhofer[1]) hat beim Frosch, Wiedersheim[2]) bei Selachiern, Molch und Salamanderlarven beobachtet, wie die einzelnen Epithelzellen pseudopodienartige Fortsätze ausstreckten, ihr Protoplasma sich am freien Rande in einer aktiven amöboiden Bewegung befand. Zimmermann[3]) fand im S. Romanum des Menschen feine Pseudopodien, die von den Epithelzellen zwischen den Stäbchen der Cuticula ausgestreckt wurden, um die Nahrung aufzunehmen. Die Cuticularstäbchen veränderten sich dabei nicht.

Einige der in den Epithelzellen des Darmes darstellbaren Strukturelemente können wir als Anpassungserscheinungen des Epithels an die Beanspruchung auf Zug- und Druckfestigkeit betrachten. M. Heidenhain fand in den Darmepithelzellen von Amphibien feine undeutlich gekörnte Plasmafibrillen, die die Zelle in der Längsrichtung vom Randsaum nach der Basis hin durchzogen und vom Kern beiseite gedrängt wurden. Er konnte auch feststellen, daß in manchen Fällen die gesamten Fasern um die Achse gedreht waren und halbseitige Drehungen der Fasermasse auftraten. Er erklärte sich die Bedeutung dieser Strukturen in der Weise, daß sie bei Höhenzunahme der Zelle durch Seitendruck der Deformation einen Widerstand leisten und darum als Widerstandsfibrillen oder Tonofibrillen zu bezeichnen seien. Er dachte auch an die Möglichkeit, daß diese Gebilde bei der Resorption, namentlich beim Transport des Wassers, eine Rolle spielen könnten.

C. C. Schneider[4]) hat dieselben Strukturen bei Amphibien und beim Löwen gesehen. Er fand feine Fädchen, die in Abständen Körnchen enthielten und von der Basis nach der Zelloberfläche verliefen, wo sie sich in den Stäbchenbesatz fortsetzten. Durch ihre Verklebung entstanden manchmal gröbere Fibrillen, Basalkörper waren nicht vorhanden. Schaeppi[5]) hat sie in neuerer Zeit auch für den Darm der weißen Ratte nachgewiesen. Ihr Verlauf war hier gerade oder spiralig, in den Drüsenzellen waren sie mehr gestreckt, in den Zottenzellen mehr wellig gekrümmt. Häufig umfaßten sie den Kern allseitig. Ihre Anzahl war geringer als beim Frosch.

Die in den Cuticularsaum reichenden Gebilde gingen von deutlich nachweisbaren Basalkörpern aus und enthielten in Abständen mit Eosin färbbare Körnchen.

Schaeppi, der den Gedanken Heidenhains wieder aufnahm, daß sie bei der Resorption des Wassers in Frage kommen könnten, machte mit Recht geltend, daß in diesem Falle eine Capillarstruktur anzunehmen sei. Wir können noch eine andere Erklärung heranziehen. Da die Epithelzellen einem in zweifacher Richtung

[1]) Thanhofer, L. v.: Zitiert auf S. 607.
[2]) Wiedersheim, R.: Festschr. d. 56. Versamml. dtsch. Naturforsch. u. Ärzte, Freiburg 1883.
[3]) Zimmermann, K. W.: Zitiert auf S. 558.
[4]) Schneider, C. C.: Histologisches Praktikum. Jena 1908.
[5]) Schaeppi, Th.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 69, S. 791. 1907.

verlaufenden physiologischen Vorgang, einer Resorption und Sekretion dienen, muß in besonderer Weise für Organe zur Erhaltung der Zellform gesorgt sein.

Abb. 173. Pferd. Längsschnitt aus dem Ileum. *a* Zotte mit Zentralchyluskanal, *b* Darmeigendrüse, *c* Stratum subglandulare, *d* Muscularis mucosae (Kreisfaser- und Längsfaserschicht), *e* Submucosa mit Blutgefäßen, *f* Kreisfaserschicht der Tunica muscularis, *g* Längsfaserschicht der Tunica muscularis, *h* Serosa. Zu beachten ist beim Pferde außerordentlich stark entwickelte Tunica muscularis, die etwa 6 mal so stark als das Stratum glandulare ist. (Nach Trautmann.)

Als wesentliche Organe der Fortbewegung der Nahrung im Darmrohr kommen die *Längs- und Ringsmuskeln* in Betracht. Babák[1]) hat in interessanten Versuchen an Froschlarven gezeigt, daß die Muscularis der mit Fleisch gefütterten Tiere bedeutend verdickt war. Bei Berechnung des Darminhaltes auf die Oberflächeneinheit der inneren Darmbekleidung ergab sich für die fleischgefütterten Tiere ein ungefähr zweimal größerer Inhalt als für die mit Pflanzen ernährten Kontrollen. Es kann hier als Erklärung herangezogen werden, daß der Darm der mit Fleisch gefütterten Tiere infolge seines relativ größeren Inhaltes auch einer stärkeren Entwicklung der Muscularis als eines Mittels zur Fortbewegung der Nahrung bedurfte. Wurden die Tiere einmal mit Fleisch, das andere Mal mit Fleisch unter Zusatz von Cellulose oder Glaspulver gefüttert, so ergab sich eine wenn auch geringe Verlängerung des Darmes, in letzterem Falle wohl infolge einer stärkeren mechanischen Beanspruchung und Reizung.

Die Beziehung der Stärke der Darmmuscularis zur Art der Nahrung tritt sehr deutlich bei den Säugetieren in Erscheinung. Trautmann[2]) konnte zeigen, daß Pferd, Hund und Katze die stärkste Mitteldarmmuscularis besitzen, während Rind, Schwein, Schaf und Ziege nur eine dünne Muskellage aufweisen (Abb. 173). Zieht man die Größenverhältnisse in Betracht, so haben die Fleischfresser Hund und Katze die am stärksten entwickelte Muskulatur. In gleicher Weise ist das elastische Gewebe bei den Fleischfressern viel mehr ausgeprägt. Die Erklärung liegt vielleicht darin, daß der Fleischfresser viel mehr Salzsäure produziert und mit dieser Sekretion in Zusammenhang der Dünndarm einen ständig vorhandenen Chemoreflex zeigt, der lediglich einem aboralwärts fortgesetzten Pylorusreflex entspricht. Zum Zustandekommen dieses Reflexes und infolge ständiger Übung hat sich die Muskulatur beim Fleischfresser dann stärker entwickelt.

Trautmann machte darauf aufmerksam, daß bei den Haussäugetieren die Muscularis mucosae die Tunica muscularis bei ihrer Tätigkeit unterstützt und darum wohl an Stellen mit schwächer entwickelter Muscularis kompensatorisch stärker entwickelt ist. Exner[3]) und Bienenfeld[4]) haben der Schleimhautmuskulatur die Bedeutung einer Schutzeinrichtung zugeschrieben. Für diese Auffassung könnte sprechen, daß wir diese Muskelschicht bei Hund, Katze und Pferd stärker entwickelt finden, d. h. bei solchen Tieren, deren Nahrung gerade spitze und harte Körper enthält, die den Darm mechanisch reizen und verletzen könnten. In demselben Sinne wird von Bienenfeld die verschiedene Entwicklung des Stratum granulosum und compactum gedeutet, elastischer Geflechte, die im Dünn-

[1]) Babák, E.: Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 7, S. 323. 1905; Biol. Zentralbl. Bd. 23, S. 13. 1903; Zentralbl. f. Physiol. Bd. 18, Nr. 21. 1905.

[2]) Trautmann, A.: Inaug.-Dissert. Zürich 1908.

[3]) Exner, A.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 89, S. 253. 1902.

[4]) Bienenfeld, Bianca: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 98, S. 389. 1903.

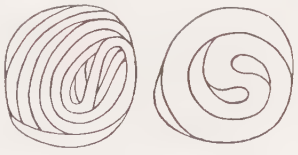
darm der Propria mucosae basal anliegen. Wir finden ein Stratum compactum nach Oppel bei Raubfischen, nach Trautmann unter den Haussäugetieren nur bei Hund und Katze, also durchweg bei Carnivoren.

Beim Pferd kommt es zur Ausbildung eines besonderen Subglandulargewebes, das mit dem nur bei Carnivoren, nicht bei Herbivoren entwickelten Stratum granulosum nicht identisch ist.

Wir haben bereits betrachtet, daß die Epithelzellen des Darmes besondere Einrichtungen besitzen, die sie gegen die Beanspruchung auf Zug und Druck widerstandsfähig machen. Diese Einrichtungen kommen noch in anderer Weise zum Ausdruck. Schaeppi[1]) wies an den Darmepithelzellen der weißen Maus basale Zellfortsätze nach, die die Grenzmembran der Zotten durchbrechen und mit dem Netzwerk des reticulären Bindegewebes in direkter Kontinuität stehen. Damit wäre ein direkter, aus mechanischen Gesichtspunkten erklärbarer Konnex zwischen Epithel und Zottenstroma geschaffen. Schaeppi hat auch bei der Maus protoplasmatische, die Intercellularräume durchsetzende Fasern dargestellt, die die Epitelzellen miteinander verbinden und aus den gleichen mechanischen Gesichtspunkten erklärbar sind. Übrigens hatte schon R. Heidenhain an eine direkte Verbindung zwischen Epithel und Stroma gedacht, diese Ansicht aber später wieder aufgegeben. Die im histologischen Bilde darstellbaren Anpassungsstrukturen auf Zug und Druck werden uns noch verständlicher, wenn wir den Mechanismus der Resorption betrachten.

Die *Zotten* des Darmes besitzen eigene Elemente glatter Muskelfasern, deren Ursprung, wie Trautmann zeigte, in der Muscularis mucosae liegt. Ihre Bedeutung liegt darin, daß sie den Zotten eine aktive Beweglichkeit verleihen, die beim Mechanismus der Resorption in Erscheinung tritt.

Graf Spee[2]) stellte durch Messungen fest, daß sich der zentrale Chylusraum der Darmzotten bei der Zottenkontraktion erweitert und aus dem Zottengewebe die zu resorbierende Flüssigkeit aufnimmt, um sie bei der Extension der Zotten an die abführenden Wege abzugeben. Der wichtigste Moment für die Streckung der Zotten ist nach ihm die peristaltische Kontraktion der Darmmuskulatur. Nach Ellenberger und Scheunert taucht die erschlaffte und gestreckte Zotte in den Darminhalt ein und saugt sich mit Inhalt voll, den sie bei der Kontraktion der Zottenmuskulatur nach dem Ort des niedrigeren Druckes, d. h. in den axialen Hohlraum, abgibt, wo er in die abführenden Wege abfließt.



a b

Abb. 174. Darmknäuel von zwei Froschlarven, von denen die eine (a) mit Pflanzenkost, die andere (b) mit Fleisch ernährt wurde. 3 mal vergr. (Nach Babák.)

Wenden wir uns zur **chemischen Funktion** des Darmes, so kommt sie in der Länge und Weite des Rohres, in der Vergrößerung der resorbierenden und sezernierenden Oberfläche und in der Entwicklung besonderer Zellelemente zum Ausdruck.

Die *Länge und Weite des Darmrohres*, die in der Wirbeltierreihe außerordentlich wechselt, fällt im wesentlichen mit der Größe der resorbierenden Innenauskleidung zusammen. Wir beobachten hier allgemein, daß der Darm solcher Tiere, welche pflanzliche, schwerer verdauliche Nahrung zu sich nehmen, länger ist und können hier neben der Schaffung ausgiebiger Resorptionsflächen einen durch den längeren Weg bedingten längeren Kontakt des Darminhalts mit der Schleimhaut in Betracht ziehen.

Dieser funktionelle Gesichtspunkt kommt in der ganzen Wirbeltierreihe zum Ausdruck und findet sich schon bei den Fischen. So haben bei den Zahnkarpfen die fleischfressenden Gattungen einen kurzen Darm, die pflanzenfressenden einen langen mit zahlreichen Windungen. Die omnivore Froschlarve besitzt eine lange Darmspirale, die bei der Umwandlung in den fleischfressenden Frosch einem Rohre Platz macht, das die Körperlänge des Tieres nur wenig übertrifft. Babák[3]) konnte zeigen, daß, wenn man Froschlarven mit Fleisch füttert, der Darm nur wenige Spiraltouren aufweist, während er bei den mit Pflanzen gefütterten Tieren zahlreiche Spiraltouren bildet (Abb. 174 a und b). Es ist dabei gleichzeitig

[1]) Schaeppi, Th.: Zitiert auf S. 659.
[2]) Spee, Graf, F.: Arch. f. Anat. (u. Physiol.) 1885, S. 159.
[3]) Babák, E.: Zitiert auf S. 660.

der Darm der mit Fleisch ernährten Tiere bedeutend weiter. Wurden die Tiere mit Pflanzeneiweiß oder Krebsfleisch gefüttert, so zeigte ihr Darm gegenüber den mit Wirbeltierfleisch gefütterten Individuen eine bedeutende Verlängerung, was darauf schließen läßt, daß auch die Wertigkeit des Eiweißes eine Rolle spielt.

Klatt[1]) konnte an Tritonlarven feststellen, daß auf reine Fleischnahrung, im Gegensatz zur Wildnahrung, der Darm verkürzt wird, während Muschelfleisch und Krebsfleisch entweder keine Verschiedenheiten oder aber ein umgekehrtes Verhalten wie bei Anurenlarven hervorgerufen. Nach Kuntz[2]) nehmen bei der Metamorphose von Rana pipiens und Amblystoma tigrinum die Wände von Magen und Darm um so viel an Dicke zu, als sie an Länge abnehmen, es handelt sich also um eine Neuordnung schon vorhandener Gewebselemente.

Was die Reptilien betrifft, so ist der Enddarm bei der pflanzenfressenden Landschildkröte bedeutend dicker als bei der Sumpfschildkröte, einem Fleischfresser, indes ist bei letzterer Art der Darm länger.

Abb. 175. Zitterrochen, Spiraldarm (Längsschnitt). *spibl* Spiralblatt, *sel* Sekundärleisten, *schl* Schleimhaut, *sbm* Submucosa, *mu* Muscularis, *se* Serosa, *mumu* Muscularis mucosae, mu_1 zirkuläre innere Muskelschicht, mu_2 longitudinale äußere Muskelschicht. (Aus Krause: Mikroskopische Anatomie der Wirbeltiere in Einzeldarstellungen IV.)

Bei den Vögeln kommt der Unterschied noch stärker zum Ausdruck. So beträgt die Darmlänge, in Verhältnis zur Körperlänge gesetzt, beim Kauz 10 : 19, bei der Krähe 10 : 33, beim Buchfink hingegen 10 : 37,5, beim Haushuhn 10 : 40,7. Bei den Fleisch- und Fruchtfressern ist die relative Darmlänge zumeist kleiner als 5, bei den Körner- und Pflanzenfressern zumeist größer als 8. Doch dürften hier noch andere, uns unbekannte Momente eine Rolle spielen. So finden wir z. B. den längsten Darm beim afrikanischen Strauß, während der Darm des amerikanischen Straußes und des Kasuars bedeutend kürzer ist.

Ebenso ausgeprägt sind diese Unterschiede bei den Säugetieren. Wir sehen dies bei Vergleich der Darmlängen von fleischfressenden Beutlern und pflanzenfressenden Flugbeutlern. Auch unsere Haustiere, bei denen die Darmlänge in der Reihenfolge Hund, Katze, Pferd, Schwein, Rind und Schaf beträchtlich zunimmt, bringen den funktionellen Gesichtspunkt zum Ausdruck. Daubenton[3]) konnte sogar zeigen, daß der Darm unserer nicht zu den reinen Fleischfressern gehörenden Hauskatze um ein Drittel länger ist als der der Wild-

[1]) Klatt, B.: Zeitschr. f. wiss. Biol., Abt. D: Wilh. Roux' Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen Bd. 107, S. 314. 1926.

[2]) Kuntz, A.: Jahrb. f. Morphol. Bd. 38, S. 581. 1924.

[3]) Zitiert nach Hesse-Doflein: Tierbau und Tierleben. Leipzig u. Berlin 1910.

katze, und Gurlt[1]) beobachtete einen entsprechenden Unterschied bei Vergleich der Darmlängen des Wolfes und des allesfressenden Haushundes.

Unter dieselben funktionellen Gesichtspunkte fallen auch *eine Reihe besonderer Einrichtungen*, die wir im Darm der Wirbeltiere bemerken.

Bei Selachiern, Ganoiden und Dipnöern finden wir im Darm Spiralklappen oder Falten, denen die Bedeutung zukommt, die resorbierende Fläche des Rohres zu vergrößern und die Passage der Nahrung zeitlich zu verlängern (Abb. 175). Bei den Ganoiden und vielen Teleostiern finden wir hinter dem Pylorus fingerartige oder lappige Anhänge in verschiedener Zahl, die Appendices pyloricae, gegen deren funktionelle Wichtigkeit freilich ihre sehr verschiedene Ausgestaltung zu sprechen scheint. Bei der Wühlmaus zeigt nach Patzelt[2]) der Dickdarm einige Besonderheiten, die aus der Schwerverdaulichkeit der Nahrung dieser Tiere abzuleiten sind. Es sind hier vor allem die *Blinddärme* zu nennen, die vielen Fischen und den Amphibien fehlen, bei den Reptilien zum Teil vorhanden sind und bei den Vögeln und Säugern eine besondere Ausgestaltung erfahren. Unter den Vögeln, wo sie zumeist paarig auftreten, sind sie besonders bei den Pflanzenfressern von großer Länge, hier wiederum bei den Arten, die grüne Pflanzenteile in der Nahrung aufnehmen. Bei den Fisch- und Aasfressern, bei den Raubvögeln, den reinen Zerealienfressern und den Insektenfressern sind sie hingegen nicht vorhanden oder nur kurz und klein. Bei den Waldhühnern zeigen sie nach Schumacher[3]) einen ganz besonderen Bau, Gliederung in drei Abschnitte und Sekre-

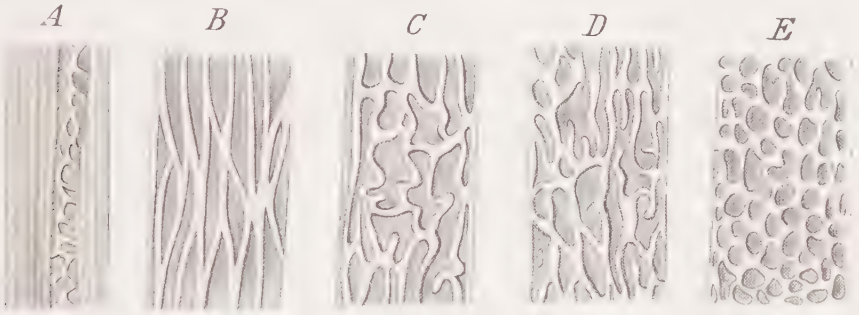


Abb. 176. Halbschematische Flächenschnitte durch Fischdärme zur Demonstration des Überganges der Längsbuchten in rundliche Krypten. (Nach Edinger.) *A* von Petromyzon mit der deutlich vorspringenden Spiralfalte, *B* von einem Selachier, *C—E* von verschiedenen Teleostiern. (Aus Wiedersheim: Vergleichende Anatomie der Wirbeltiere.)

tionserscheinungen des Epithels, während die Darmeigendrüsen hier rudimentär sind. In gleicher Weise sehen wir diesen Darmabschnitt bei den pflanzenfressenden Beutlern, bei den Nagern und Huftieren stark entwickelt, während er bei den Fleischfressern klein ist und den fleischfressenden Beutlern fehlt. Bei den Menschenaffen und dem Menschen ist der Darmteil rückgebildet und tritt hier als Wurmfortsatz in Erscheinung.

Durch die *Entwicklung besonderer Zerklüftungen und Erhebungen der Schleimhaut* ist im Darm eine Vergrößerung der resorptiven Fläche geschaffen worden, die über das Maß der durch die Länge bedingten hinausgeht.

Schon bei den Selachiern und den Amphibien können wir eine Vergrößerung der Innenfläche beobachten, die durch Zerklüftung der Oberfläche und Bildung kleiner Erhebungen zustande kommt. Wir sehen bei den Fischen, wie sich durch verschiedene Ausgestaltung des Innenreliefs rundliche Krypten aus Längsbuchten entwickeln (Abb. 176). Es entstehen auf diese Weise Leisten und Falten, und durch weitere Verlängerung Zotten. Unter den Amphibien finden wir eine echte Zottenbildung bei Kröte und Salamander, während den Reptilien eigentliche Zotten fehlen. Unter den Vögeln ist nach Bujard[4]) eine Bildung von Längs- und Querfalten besonders bei Körnerfressern ausgeprägt, während eine Zottenbildung

[1]) Zitiert nach Hesse-Doflein: Tierbau und Tierleben. Leipzig u. Berlin 1910.
[2]) Patzelt, V.: Anat. Anz. Bd. 60, Erg.-Heft S. 270. 1925.
[3]) Schumacher, S. v.: Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 1: Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 64, S. 76. 1922; Bd. 76, S. 640. 1925.
[4]) Bujard, E.: Internat. Monatsschr. f. Anat. u. Physiol. Bd. 26, S. 1. 1909.

besonders bei den Fleischfressern, doch auch bei Taube und Gans vorhanden ist. Bei den Säugetieren ist vor allem die Feststellung von Wichtigkeit, daß im Säuglingsalter die Form der Zotten bei verschiedenen Arten gleich ist. Das Innenrelief zeigt beim erwachsenen Tier hingegen eine nach der Tierart sehr große Verschiedenheit. Nach Bujard[1]) besitzen Kaninchen, Meerschweinchen und Ratte lamellöse Zotten, Hund und Katze fingerförmige Gebilde, während beim Maulwurf nur Längsfalten vorhanden sind.

Die chemischen Aufgaben des Darmes bei der Verdauung haben zu einer *besonderen Ausgestaltung seines Epithels* geführt.

Beim Amphioxus finden wir nach Krause[2]) Geißelzellen, die im Enddarm durch Zylinderzellen verdrängt werden. Beim Neunauge ist der Vorderdarm mit Flimmerzellen ausgekleidet. Jenseits der Leber treten zwischen dieser Zellform flimmerlose Zellen auf, die acidophile, zum Teil große Granula enthalten. Sie gehen aus Flimmerzellen hervor und wandeln sich in diese Zellform zurück, wenn sie ihre Körnchen ausgestoßen haben, die zum Teil schon innerhalb der Zelle verflüssigt werden (Abb. 177). Wir dürften hier das erste Auftreten einer sekretorischen Funktion vor uns haben, das noch mit einer mechanischen Funktion abwechselt. Beim Rochen hat die Entwicklung dann weitere Fortschritte gemacht. Hier treten im Mitteldarm kurze schlauchförmige Drüsen auf, deren Zellen acidophile Körnchen enthalten, im Spiraldarm und Enddarm sehen wir Becherzellen und Zylinderzellen mit Stäbchensaum nebeneinander. Der Darm der Knochenfische bietet das gleiche histologische Bild.

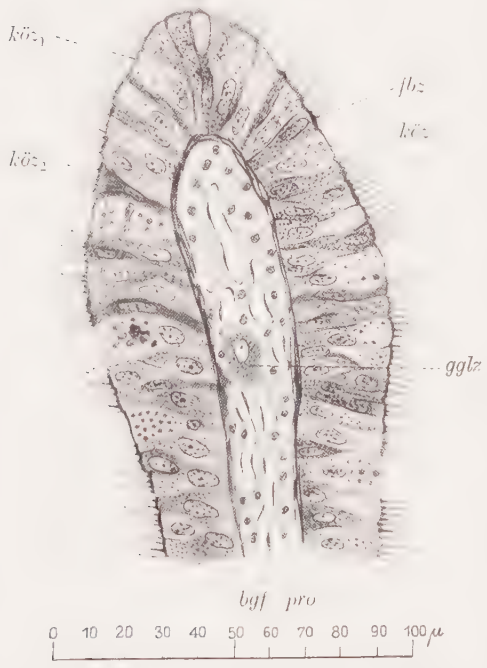


Abb. 177. Neunauge. Falte des Mitteldarms. *fbz* Flimmerzellen, *köz* Körnerzellen, $köz_1$ eine solche mit Vakuolen, $köz_2$ kollabierte Körnerzelle, *pro* Propria, *bgf* Blutgefäße, *gglz* sympathische Ganglienzelle. (Aus Krause: Mikroskopische Anatomie der Wirbeltiere in Einzeldarstellungen IV.)

Gehen wir in der Wirbeltierreihe weiter, so finden wir die *Becherzellen* und das Stäbchenepithel in Dünn- und Dickdarm als lumenseitige Bekleidung der Schleimhaut wieder. Die Becherzellen, welche sich bei Vögeln und Säugern auch in den Krypten finden, sind besonders reichlich im Dickdarm vorhanden. Nach Clara[3]) ist bei den Vögeln die Fähigkeit der Schleimbildung im ganzen Mittel- und Enddarm auch den Hauptzellen eigen, aus denen jederzeit Becherzellen gebildet werden können, es bestehen zwischen beiden Zellarten alle funktionellen Übergänge. Der Stäbchensaum ist bei einer Vogelart nicht immer nachweisbar. Trautmann[4]) hat gezeigt, daß die Becherzellen bei Hund und Katze weit zahlreicher vorhanden sind als bei den Pflanzenfressern (Abb. 178 A u. B). Wenn wir ihre Aufgabe, Schleim zu bilden, heranziehen, so ist dies verständlich, da die Nahrung der Fleischfresser viel mehr mechanisch reizende Körper enthält als die der Pflanzenfresser, gegen die sich der Darm durch Bildung einer Schleimhülle schützt. Es wäre auch der Gedanke heranzuziehen, daß die reichlichere Produktion von Schleim im Darm des Fleischfressers mit der stärkeren Salzsäureproduktion des Magens zusammenhängt, indem der Schleim die in den Darm

[1]) Bujard, E.: Zitiert auf S. 663.

[2]) Krause, R.: Mikroskopische Anatomie der Wirbeltiere in Einzeldarstellungen. I. Säugetiere. Berlin u. Leipzig 1921. II. Vögel und Reptilien. 1922. III. Amphibien. 1923. IV. Teleostier, Plagiostomen, Cyclostomen und Leptokardier. 1923.

[3]) Clara, M.: Zeitschr. f. mikroskop.-anat. Forsch. Bd. 4, S. 346. 1925; Bd. 6, S. 1 u. 256. 1926.

[4]) Trautmann, A.: Zitiert auf S. 608.

tretende Säure abstumpft und die sehr empfindliche Oberfläche der Zellen vor Säureschädigung schützt. Wir dürfen nicht vergessen, daß der Schleim auch im Darme dieselbe Aufgabe erfüllen kann wie in der Mundhöhle, nämlich die Gleitfähigkeit des Darminhaltes zu erhöhen. Dieses Moment dürfte vor allem für den Dickdarm der Säuger und den Darm der zum Teil sehr schnell verdauenden Vögel gelten.

Aus den soliden Zellknospen des Oberflächenepithels, wie wir sie bei den Amphibien beobachten, entwickeln sich bei Vögeln und Säugetieren besondere Drüsen, die *Lieberkühn*schen *Drüsen oder Krypten*. Schon Ranvier hatte beobachtet, daß sie gekörnte Zellen enthalten. Paneth[1]) hat diese Zellart bei Maus, Ratte und Meerschweinchen zum erstenmal beschrieben. (Abb. 179 u. 180.)

Es handelt sich bei den *Panethschen oder Körnerzellen* um besondere Zellen, die mäßig lichtbrechende Körnchen enthalten, die sich mit Osmiumsäure bräunen und nach Fixierung in Pikrinsäure Kernfarbstoffe, saure Farben und Mucinfarben annehmen. Am sichersten gelingt ihre Darstellung nach Altmann. Daß die Zellen Glykogen enthalten können, hat Krieger[2]) gezeigt. Sie kommen nach Nicolas[3]) im Dünndarm der Eidechse, nach Clara[4]) im Dünndarm einiger Vogelarten (Turdidae, Anas) vor und sind von vielen Untersuchern [R. Heidenhain, Bizzozero[5]), Kokubo[6]), Schaffer[7]), Möller[8]), Zimmermann[9]), Saltykow[10]), Schmidt[11]), Trautmann[12])] bei verschiedenen Säugetieren und beim Menschen gesehen worden. Nach Trautmann[12]) und Weissbart[13]) finden sie sich

Abb. 178. A. Katze. Längsschnitt einer Dünndarmzotte. *a* Zylinderepithel mit Cuticularsaum (*a'*) und Becherzellen (*a''*), *b* Zottenstroma, *c* Zentralchyluskanal, *d* Längslagen glatter Muskeln, *e* Subepitheliale Basalmembran. Die große Anzahl der Becherzellen im Oberflächen- bzw. Zottenepithel ist charakteristisch für die Carnivoren, während den Herbivoren und dem Schwein eine bei weitem geringere Anzahl zukommt. — B. Ziege. Längsschnitt einer Dünndarmzotte. *a* Zylinderepithel mit Cuticularsaum (*a'*) und Becherzellen (*a''*), *b* Zottenstroma, *c* Zentralchyluskanal, *d* Längslagen glatter Muskeln, *e* Subepitheliale Basalmembran. (Nach Trautmann.)

[1]) Paneth, J.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 31, S. 113. 1888.
[2]) Krieger, H.: Inaug.-Dissert. Dresden 1914.
[3]) Nicolas, A.: Bull. des séances de la soc. des sciences de Nancy Nr. 5, S. 45. 1890; Internat. Monatsschr. f. Anat. u. Physiol. Bd. 8. 1891.
[4]) Clara, M.: Zeitschr. f. mikroskop.-anat. Forsch. Bd. 6, S. 55. 1926.
[5]) Bizzozero, G.: Zitiert auf S. 615.
[6]) Kokubo: Zitiert auf S. 622.
[7]) Schaffer, J.: Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss., Wien. Mathem.-naturw. Kl. 100. 1891; 103, 106. 1897.
[8]) Möller, W.: Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd. 66, S. 69. 1899.
[9]) Zimmermann, K. W.: Zitiert auf S. 558.
[10]) Saltykow: Inaug.-Dissert. Zürich 1901.
[11]) Schmidt, J. E.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 66, S. 12. 1905.
[12]) Trautmann, A.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 76, S. 288. 1910.
[13]) Weissbart, M.: Inaug.-Dissert. Dresden 1919.

auch bei den Fleischfressern Hund und Katze. Was ihre Lokalisation im Darmrohr betrifft, so konnte sie Trautmann[1]) bei Pferd und Esel bis hinab ins Coecum nachweisen, der Dickdarm zeigte die Zellen nicht. Bloch[2]) hat sie hingegen auch im Dickdarm des Säuglings gefunden, Kostitsch[3]) fand sie in großer Zahl im Dickdarm des hungernden Igels. Nach Schmidt[4]) sind die Panethschen Zellen beim Menschen im 7. Fetalmonat durch den ganzen Dünndarm vorhanden, häufig finden sie sich auch im Coecum, selten hingegen im Dickdarm. Die Becherzellen entwickeln sich früher und sind schon im 3. Fetalmonat nachweisbar.

Bizzozero hielt die Panethschen Zellen für junge Schleimzellen, Kull[5]) glaubt in gleicher Weise in den Lieberkühnschen Krypten hungernder Mäuse Über-

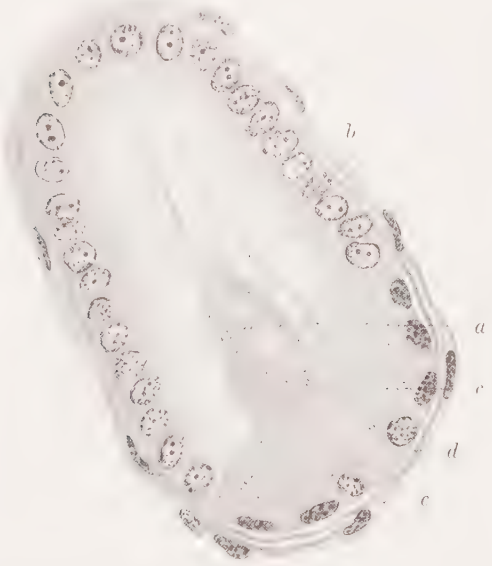


Abb. 179. Schrägschnitt durch den Fundus einer Darmeigendrüse vom Duodenum des Pferdes. (Fixierung: Zenkersche Flüssigkeit; Färbung: Hämatoxylin (Friedl.)—Aurantia—Eosin.] *a* Lumen mit Sekretgranula, *b* Zylinderzelle, *c* Panethsche Körnchenzelle mit Granula angefüllt, *d* = *b*, *e* periglanduläres Gewebe. (Nach Trautmann: Arch. f. mikroskopische Anatomie und Entwicklungsgeschichte Bd. 76, 1910.)

Abb. 180. Körnerzellen von Turdus merula. Fixation Kaliumbichromat-Formol nach Kopsch. Färbung nach Regaud. Plastokontenstruktur der Körnerzellen. Bei a eine mit Körnern gefüllte Zelle, bei b eine Zelle mit hellem, distalem „Becher" und wenigen Körnern. — In beiden Zellen deutliche Körner im Bereiche der hellen, supranukleären „Vakuolen". (Nach Clara: Zeitschr. f. mikr. anat. Forsch. Bd. IV, 1.)

gänge zwischen Becherzellen und Panethschen Zellen gesehen zu haben. Paneth, Nicolas, Möller, Trautmann, Clara u. a. haben hingegen einen Übergang zwischen beiden Zellarten verneint und halten die Panethschen Zellen für Zellen sui generis.

Neben den Panethschen oder Körnerzellen kommt eine weitere Art von Darmzellen vor, die als *enterochromaffine Zellen* [Ciaccio[6])], *gelbe Zellen* [Schmidt[4])],

[1]) Trautmann, A.: Zitiert auf S. 608.
[2]) Bloch, C. E.: Jahrb. f. Kinderheilk., N. F. Bd. 58, Erg.-Heft. 1903.
[3]) Kostitsch, A.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 90, S. 259. 1924.
[4]) Schmidt, J. E.: Zitiert auf S. 665.
[5]) Kull, H.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 77, S. 541. 1911.
[6]) Ciaccio, C.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 1, S. 60. 1906; Arch. ital. di anat. e di embriol. Bd. 6. 1907.

Hamperl[1])], *chromaffine und acidophile basalgekörnte Zellen* [Kull[2]), Clara[3])] bezeichnet worden sind. Es handelt sich um Zellen, deren Granula bei Fixierung in Müller-Formol oder Kalibichromat den gelben Farbenton des Fixierungsmittels annehmen und teils eine Affinität zu dem acidophilen Eosin zeigen.

Nach Hamperl, Kull und Clara ist dies ein Ausdruck verschiedener Funktionsstadien einer Zellart.

Die basalgekörnten Zellen sind im Darm des Menschen und vieler Säugetiere, von Greschik[4]), Kull und Clara auch im Darm vieler Vögel nachgewiesen worden (Abb. 181). Was ihre Lokalisation betrifft, so finden sie sich nach Schmidt, Kull und Clara über den ganzen Darm verteilt und sind auch in den Brunnerschen Drüsen und im Ductus pancreaticus vorhanden. Bei einigen Vogelarten, wie Huhn und Taube, sind sie nach Clara gerade im Enddarm besonders häufig. Tang[5]) hat darauf hingewiesen, daß bei einer Tierart die Panethschen und die basalgekörnten Zellen in umgekehrtem Zahlenverhältnis zueinander stehen.

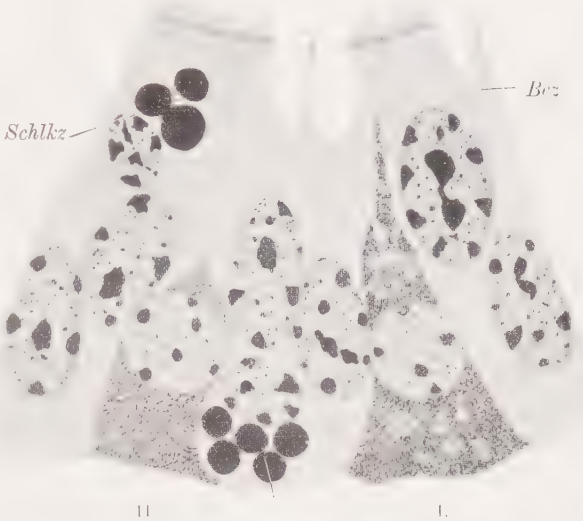


Abb. 181. Basalgekörnte Zellen aus einem Kryptenfundus des Blinddarmes von Dendrocopus medius. Fixation Formalin, Färbung Heidenhainsches Eisenhämatoxylin + Eosin. Bei der Zelle I Körnchen verhältnismäßig reichlich auch oberhalb des Kernes sichtbar. In der Verteilung der Körnchen sind dichter und dünner besetzte Partien erkennbar, die zum Teil Vorstufen der Vakuolen darstellen dürften. Bei der Zelle II nur wenige Körnchen oberhalb des Kernes; unterhalb des Kernes mehr gleichmäßige Körnelung. *Schlkz* Schollenleukozyten im Epithel, *Bez* eine schleimkappentragende Zelle. (Nach Clara: Zeitschr. f. mikroskop. anat. Forsch. Bd. VI, I.)

Die von den Pylorusdrüsen zu trennenden *Brunnerschen Drüsen* stellen eine Sondererwerbung des Säugetierdarmes dar.

Schaffer[6]), Kaufmann[7]) und Oppel[8]) konnten im Darm des Menschen *Belegzellen* nachweisen, Weissbart[9]) fand Belegzellen im Dünndarm des Schweines.

[1]) Hamperl, H.: Über die gelben (chromaffinen) Zellen im Epithel des Verdauungstraktes. 1925.

[2]) Kull, H.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 81. 1913; Zeitschr. f. mikroskop.-anat. Forsch. Bd. 2. 1925.

[3]) Clara, M.: Zeitschr. f. mikroskop.-anat. Forsch. Bd. 6, S. 28. 1926.

[4]) Greschik, E.: Aquila Bd. 29. 1922.

[5]) Tang, E. H.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 96. 1922.

[6]) Schaffer, J.: Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss., Wien. Mathem.-naturw. Kl. III, Bd. 100. 1891.

[7]) Kaufmann, M.: Anat. Anz. Bd. 28, S. 465. 1906.

[8]) Oppel, A.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 76, S. 525. 1910/11.

[9]) Weissbart, M.: Zitiert auf S. 665.

Histophysiologisch haben wir uns nun zu fragen, *inwieweit die hier beschriebenen Zellformen bei Bereitung der Darmfermente beteiligt sind.* Wir wissen, daß die Menge des vom Darm täglich abgesonderten Verdauungssaftes erheblich ist. Da man in den Zellen der Lieberkühnschen Krypten vielfach Mitosen fand, so dachte man daran, daß sie dem Ersatz der zugrunde gehenden Darmepithelzellen dienen. Andere Untersucher sind indessen der Meinung, daß diesen Drüsen die Produktion der Darmfermente zukommt, während das Oberflächenepithel die Aufgabe der Resorption übernimmt. Ob diesem neben der resorptiven Aufgabe eine sekretorische Funktion im Sinne der Sekretion eines Fermentes zukommt, läßt sich bis heute nicht entscheiden.

Daß die *Panethschen Zellen* Sekretbereiter sind, geht schon aus den Beobachtungen ihres Entdeckers hervor, der bei Mäusen nach vorausgehender Fütterung auffallend viel entleerte Zellen fand.

Cordier[1]) stellte bei Meerschweinchen, denen er Pilocarpin einspritzte, an den Panethschen und basalgekörnten Zellen einen Schwund der Granula fest. $1^1/_2$ Stunde nach der Injektion waren die Körnchen in den Zellen wieder ersetzt. Das Pankreas zeigte ganz entsprechende Veränderungen. Auf Grund seiner Befunde und der Feststellung Parats[2]), daß bei menschlichen Embryonen die Panethschen Zellen in dem Augenblick auftreten, in dem Leber und Pankreas zu funktionieren beginnen, glaubt Cordier, daß zwischen der Sekretion von Leber, Pankreas und Darm histophysiologische Beziehungen bestehen.

Was die *basalgekörnten Zellen* betrifft, so ist von einigen Untersuchern (Parat, Kull) daran gedacht worden, daß sie mit der Secretinbereitung in Beziehung stehen. Daß die Panethschen Zellen nicht mit der Verdauung pflanzlicher Nahrung in Beziehung stehen, ist durch ihr Vorkommen bei Fleischfressern hinreichend widerlegt.

Die *Brunnerschen Drüsen* sollen nach Abderhalden und Rona[3]) Pepsin bilden. In Extraktivversuchen mit dem diese Drüsen enthaltenden Schleimhautabschnitt (Pferd, Schwein und Rind) fanden hingegen Scheunert und Grimmer[4]) kein proteolytisches Ferment, so daß wir auch diese Frage als noch ungeklärt betrachten dürfen.

II. Histophysiologie des Darmes.

Wenden wir uns zur Histophysiologie des Darmes, so sind hier zunächst die Versuche, mit **Vitalfärbung** die Wege der Resorption zu ermitteln, von besonderer Bedeutung. Zahlreiche Untersuchungen mit basischen Farbstoffen [O. Schultze[5]), Mitrophanow[6]), Fischel[7]), Arnold u. a.] haben übereinstimmend gezeigt, daß es gelingt, die Darmepithelien mit basischen Farben vital anzufärben. Und zwar erscheint hier die Farbe in Gestalt intracellulärer Granula, die von Schultze mit den Altmannschen Granulis, von Arnold mit den Plasmosomen in Beziehung gebracht wurden, von denen wir aber nur sagen können, daß es sich um gefärbte, aus Eiweiß oder Lipoiden bestehende Einschlüsse handelt, deren Verfolgung uns keine direkte Vorstellung vom Resorptionsvorgang in der Zelle vermittelt.

[1]) Cordier, R.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 1, S. 88. 1923.
[2]) Parat, M.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 90. 1924; Cpt. rend. de assoc. des anatomistes XIX Réunion. Straßburg 1924.
[3]) Abderhalden, E. u. P. Rona: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 47, S. 359. 1906.
[4]) Scheunert, A. u. W. Grimmer: Internat. Monatsschr. f. Anat. Bd. 23, S. 335. 1906.
[5]) Schultze, O.: Anat. Anz. Bd. 2, S. 684. 1887.
[6]) Mitrophanow, P.: Biol. Zentralbl. Bd. 9, S. 541. 1889.
[7]) Fischel, A.: Anat. Hefte Bd. 16, S. 417. 1901.

Höber[1]), der an Froschlarven, Fröschen und Säugetieren Versuche mit basischen und sauren Farben anstellte, fand, daß nur die lipoidlöslichen basischen Farbstoffe die Zellen anfärbten, während die sauren, lipoidunlöslichen Farben zwar resorbiert wurden, die Zellen aber ungefärbt ließen. Er stellte sich auf Grund dieser Befunde vor, daß lipoidunlösliche Stoffe, wie Salze, Zucker und Aminosäuren, intercellulär resorbiert würden. Von Starling[2]) wurde diese Anschauung aus dem Grunde bestritten, weil es sich bei der Vitalfärbung um körperfremde Stoffe handelt und aus ihrem Verhalten ein Schluß auf die physiologischen Vorgänge bei der Resorption nicht erlaubt ist.

Schon früher hatten Arnold und Thoma[3]) bei Injektion von Indigcarmin in die Blutbahn von Fröschen intercelluläre netzige Figuren erhalten.

Zahlreiche Versuche Goldmanns[4]), welche die Speicherung saurer Farben (Trypanblau, Pyrrolblau) im Darm von Fröschen und Ratten zum Gegenstand hatten, haben gezeigt, daß bei hochgetriebener Vitalfärbung die Färbung makroskopisch am Pylorus beginnt, sich auf den Dünndarm und den obersten Teil des Jejunums fortsetzt, dann abnimmt, um am Coecum und Dickdarm an Intensität wieder zuzunehmen. Die mikroskopische Untersuchung ergab, daß die Färbung von mit Farbstoffpartikeln beladenen histiocytären Wanderzellen herrührte. Diese Elemente fanden sich besonders bei lebhafter Verdauungstätigkeit, vorwiegend in den Zottenspitzen und auf der Wanderung dorthin begriffen, vielfach auch zwischen den Darmepithelien und Drüsenzellen, während sie bei Winterfröschen und im Hunger nicht vorhanden waren, um nach der Fütterung an typischer Stelle wieder zu erscheinen.

Goldmann hatte den Eindruck, als ob diese Zellen, die mit ungefärbtem Körncheninhalt in die Darmwand eintraten, dort ihren Körncheninhalt abgaben und fast leer wieder die Darmwand verließen.

Kuczynski[5]), der das Nachlaßmaterial dieses Forschers bearbeitete und durch eigenes ergänzte, stellt hingegen der Auffassung Goldmanns, daß es sich um eine durch Zellverschiebung bedingte Farbstoffverschiebung handelt, die Ansicht gegenüber, die beobachteten Erscheinungen seien auf eine wechselnde Anfärbung der betreffenden Elemente, eine verschiedene Farbstoffaufnahme der einzelnen Zellindividuen zurückzuführen. Neben diesen Zellen, den Klasmatocyten, deren Entstehung Goldmann in das Stroma verlegte und deren Fähigkeit zur Phagocytose und amöboiden Bewegung aus vielen anderen Beobachtungen hervorgeht, kommen aber auch die Darmepithelzellen selber als Speicherungsorte saurer Farbstoffe in Frage. Pari[6]) erhielt bei parenteraler Lithioncarminzufuhr, vor allem nach doppelseitiger Ureterenunterbindung, den Farbstoff im Dünndarm gespeichert, und Bouffard[7]) erzielte bei Mäusen durch wochenlange Fütterung mit Trypanblau dasselbe.

Von Möllendorff[8]) hatte früher an Froschlarven, die er in Lösungen von Trypanblau und anderen sauren Farbstoffen hielt, eine starke Färbung des Darminhalts erhalten und auf eine Resorption an dieser Stelle geschlossen.

[1]) Höber, R.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 86, S. 199. 1901 u. Biochem. Zeitschr. Bd. 20, S. 56. 1909; Bd. 67, S. 420. 1914.

[2]) Starling, in Oppenheimers Handb. d. Biochem. III, Bd. 2, S. 218. 1909.

[3]) Thoma, R.: Zentralbl. f. d. med. Wiss. u. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 64, S. 394. 1875.

[4]) Goldmann, E.: Zitiert auf S. 633.

[5]) Kuczynski, M. H.: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 239, S. 185. 1922.

[6]) Pari, G. A.: Zitiert auf S. 633.

[7]) Bouffard: Ann. de l'Inst. Pasteur 1906.

[8]) v. Möllendorff, W.: Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 18.

In neueren Versuchen, in denen er saugende Mäuse untersuchte, deren Mutter mit Trypanblau gespritzt war und den Farbstoff durch die Milch den Jungen zuführte, fand er eine intensive Farbstoffspeicherung in bestimmten Abschnitten des Darmes. Schon makroskopisch ergab sich hier ein ganz anderes Bild als in den Versuchen Goldmanns. Während der Mageninhalt konstant blau gefärbt war, zeigte der obere Dünndarmabschnitt, welcher beim normalen Tier emulgiertes Fett enthielt, keinerlei Färbung. An Stelle der gelben Zone des Normaltieres, die an der Grenze zwischen mittlerem und unterem Drittel des Dünndarms ihr Höchstmaß der Verfärbung erreichte, um nach dem Coecum wieder abzublassen, findet sich beim vitalgefärbten Säugling eine blaue Zone, die nach dem Coecum hin eine grüne und erst im Coecum selber eine gelbe Färbung annimmt. Es hat also durch Hinzutritt des Trypanblaus eine Verschiebung des gelben Stoffes caudalwärts stattgefunden. Die mikroskopische Untersuchung solcher Därme zeigte nun, daß die blaue und gelbe Farbe auf zahlreichen, die Zottenspitzen bevorzugenden intracellulären tropfigen Einschlüssen beruht. Niemals nahm hierbei der Farbstoff mit dem Fett identische Orte ein, während Mischungen zwischen Trypanblau und Gallenfarbstoff zur Beobachtung kamen. Wurde an erwachsene Tiere Farbstoff verfüttert, so trat auch hier eine, wenn auch nur schwache Farbstoffspeicherung in den Epithelzellen ein, die sich aber auch nach länger durchgeführter Farbstoffdarreichung nicht verstärkte und nach dem Coecum hin an Intensität zunahm. Während also in diesem Falle trotz verstärkten Farbstoffangebots die Resorption erschwert war, trat beim Säugling schon bei geringem Farbstoffangebot eine starke Resorptionsspeicherung auf. Von Möllendorff wies darauf hin, daß bei der durch parenterale Farbstoffzufuhr erfolgenden Farbstoffspeicherung, die auf einer Resorptionsspeicherung des mit der Galle ausgeschiedenen Farbstoffes beruht, junge Mäuse nicht die Speicherungsintensität zeigen wie erwachsene. Während bei parenteraler Farbstoffzufuhr die Epithelzellen den Farbstoff in den verschiedenen Stadien der Ausflockung enthalten, sind die Resorptionstropfen beim Säugling, der mit der Milch der Mutter den Farbstoff aufnimmt, von völlig ungeflockter Beschaffenheit. Beim erwachsenen Tier scheinen sie bei enteraler Farbstoffdarreichung teilweise ausgeflockten Farbstoff zu enthalten. Was die schon von Goldmann beobachtete intensive Färbung des Coecums betrifft, so glaubt v. Möllendorff, daß hierfür die besonders intensive Wasserresorption, die Anhäufung des schwer resorbierbaren Farbstoffes und der längere Aufenthalt des Darminhalts in diesem Abschnitt des Verdauungstraktus als Erklärung heranzuziehen seien.

Im Oberflächenepithel des Darmes und in den Darmdrüsen lassen sich durch elektive Fixierung und Färbung verschiedene Substanzen zur Darstellung bringen, die teils, wie das Fett und Glykogen, dem Betriebsstoffwechsel, teils, wie die Plastosomen und ihre Abkömmlinge und das Eisen, dem Baustoffwechsel zugehören. Da die Zellen der Darmschleimhaut neben einer resorptiven Aufgabe auch sekretorische Eigenschaften besitzen können, so ist hier die Entscheidung, ob die erhaltenen Bilder in dem einen oder anderen Sinne zu deuten sind, besonders schwierig.

1. Betriebsstoffe.

Unter den Betriebsstoffen steht das **Fett** als die am besten studierte Substanz an erster Stelle. R. Heidenhain[1]) hatte 1888 bei seinen Studien über die Histophysiologie der Darmschleimhaut an Hunden und Kaninchen beobachtet, daß nach Fütterung mit fetthaltiger Nahrung in den Darmepithelzellen Fett-

[1]) Heidenhain, R.: Zitiert auf S. 566.

tropfen erscheinen, die *Resorption des Fettes* also durch die Zellen selber erfolgt, während das gelegentlich zwischen den Zellen erscheinende Fett den Ausdruck einer Rückstauung bereits resorbierten Fettes darstellt. Altmann und Krehl[1]) haben diese Vorgänge weiter verfolgt. Sorgfältige Untersuchungen Krehls an Fröschen, die nach vorausgehender Hungerperiode mit Olivenöl oder süßer Sahne gefüttert wurden, zeigten in gleicher Weise im Osmiumpräparat das Fett niemals frei zwischen den Epithelien, es lag vielmehr, wenn es überhaupt sichtbar war, stets in den Epithelzellen selber. Während bei Winterfröschen, die lange gehungert hatten, das Fett erst nach mehreren Fütterungen in den Darmepithelien nachweisbar wurde, ging die Fettresorption bei Sommerfröschen viel rascher vor sich. Wurden Sommerfrösche nach der Fütterung getötet, so traten hier zum ersten Male 3 Stunden nach der Nahrungsaufnahme in den Epithelzellen zwischen Kern und Stäbchensaum feine, teils graue, teils schwarze Körnchen auf, die, wie die Untersuchung von Fröschen in späteren Verdauungsstadien zeigte, allmählich an Größe zunahmen und dann auch im Basalteil der Zellen erschienen. Diese Körnchen lagen zuweilen in Reihen, die parallel der Längsachse der Zellen verliefen. 24 Stunden nach der Fütterung hatten die Einschlüsse erheblich an Größe zugenommen, beeinflußten sich in ihrer Gestalt gegenseitig und veränderten die Form der Zelle. Die kleinen Körnchen der Anfangsstadien waren jetzt nur noch spärlich vorhanden. Bei Winterfröschen waren solche Resorptionsbilder auch nach 1—2 Tagen der Fütterung noch nicht vorhanden. Bei Säugetieren waren die Resorptionsbilder mehr fleckenweise verteilt, die Körnchen nicht alle gleichmäßig schwarz, zum großen Teil als Ringkörner vorhanden. Krehl schloß aus seinen Befunden in Übereinstimmung mit seinem Lehrer Altmann, daß es sich um eine Beteiligung der Granula beim Resorptionsvorgang im Sinne einer granulären Fettsynthese handle. Wir haben diese Anschauung schon bei der Histophysiologie der Leber näher berührt. In der Folgezeit sind solche Untersuchungen oft wiederholt worden. Arnold kam in Versuchen mit Seifen- oder Ölfütterung zu der Auffassung, daß auch bei der Resorption des Fettes im Darmepithel eine Bindung an Plasmosomen das Primäre sei. J. und S. Bondi[2]) sahen bei Fütterung mit Butter und Speck die Epithelien der Zotten mit Fetttropfen erfüllt in der Weise, daß die kleineren Tropfen näher dem Stäbchensaum, die größeren näher der Zellbasis lagen. Auch die Zellen der Lieberkühnschen Drüsen enthielten vereinzelte Fetttropfen. Bei Hungertieren, bei Phlorrhizinvergiftung und nach Entfernung des Pankreas waren hingegen die Epithelien der Lieberkühnschen Drüsen vorwiegend mit Fett angefüllt. Noll[3]), der an Kaninchen größere Mengen Olivenöl oder Triolein verfütterte, fand bei Beginn der Resorption das Fett nur in den Epithelien, in späteren Stadien vorwiegend in den abführenden Wegen. Ehe die Fettresorption der Epithelien, die hauptsächlich auf der Höhe der Zotten erfolgte, ihr Maximum erreicht hatte, war schon Fett in den Chylusbahnen vorhanden. Noll schloß daraus, daß ein Teil des Fettes die Zellen passiert, ohne von ihnen zurückgehalten zu werden. Naumann[4]) gelangte an Fröschen zu einer entgegengesetzten Auffassung, doch läßt sich sein Befund, daß hier alles Fett zunächst von den Zellen gespeichert wird, aus dem sehr trägen Stoffwechsel des Kaltblüters erklären. Champy[5]) sah nach Fütterung von Olivenöl, Olein und Seifen, daß

[1]) Krehl, L.: Arch. f. Anat. (u. Physiol.) 1890, S. 97.

[2]) Bondi, J. u. S.: Zitiert auf S. 609.

[3]) Noll, A.: Arch. f. (Anat. u.) Physiol., Suppl. 1908, S. 145; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 136, S. 208. 1910.

[4]) Naumann, K.: Zeitschr. f. Biologie. Bd. 60, S. 58. 1913.

[5]) Champy, Ch.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 66. 1909; Bd. 67. 1909; Arch. d'anat. microscop. Bd. 13. 1911.

vor dem Erscheinen des Fettes Granula auftraten. Wurde ölsaures Natron injiziert, so teilten sich die Nucleolen, die Mitochondrien wandelten sich teilweise in Granula um.

Weitere Untersuchungen betreffen die Frage, *ob das Fett des Darminhalts in komplexer oder gelöster Form von den Epithelien aufgenommen wird.* Während frühere Untersucher [Teichmann[1]) u. a.] die erste Auffassung vertraten, können wir heute annehmen, daß die Darmepithelzelle die Spaltungsprodukte des Fettes empfängt und in sich zu Fett synthetisiert. Diese Auffassung bereitet indessen einige Schwierigkeiten. Wie M. Heidenhain auseinandersetzt, muß bei Anerkennung der Lösungstheorie eine mindestens dreimalige Spaltung und Wiedersynthese des Fettes bei seinem Transport in die Chylusgefäße angenommen werden. Hofbauer[2]), welcher zur Lösung dieses Problems eine vorausgehende Färbung des dargereichten Fettes anwandte, fand bei Hunden, denen er mit Alcannarot gefärbte Butter verabreichte, das rotgefärbte Fett in den Chyluswegen der Zotten wieder und schloß daraus auf eine Resorption in unverseiftem Zustand. Pflüger[3]), der diese Versuche nachprüfte, konnte aber zeigen, daß sie für die Anschauung, die Fetttröpfchen müßten unverseift die Darmwand passiert haben, nicht zu verwerten sind. Arnold, der solche Versuche an Fröschen wiederholte, fand bei Verfütterung gefärbter Seifen und Öle eine Färbung der Darmepithelien nur an einzelnen Stellen, vorwiegend an solchen, wo Zerfallserscheinungen der Zellen vorhanden waren. Bei längerem Liegen des Darmes an der Luft nahm die Färbung an Intensität und Ausdehnung zu. Nachträgliche Färbung der Zellen mit Sudan zeigte, daß sie zahlreiche, vorher ungefärbte Fetttropfen enthielten. Es ist zur Stützung der corpusculären Theorie angeführt worden, daß auch der Grenzsaum der Epithelien manchmal Fetttropfen enthält [Kischensky[4])]. Demgegenüber ist zu bemerken, daß sich solche Fetttropfen nur sehr vereinzelt finden und ihr Vorhandensein im Stäbchensaum auch auf hängengebliebenem Darminhalt oder aus dem Epithel herausgepreßtem Fett beruhen kann.

Cramer und Ludford[5]) stellten neuerdings fest, daß bei Tieren eine histologisch nachweisbare Fettresorption nur dann eintritt, wenn in der Nahrung Vitamin A und B vorhanden ist.

Wenden wir uns zum *Glykogen*, so ist hier mit seinem Nachweis in der Darmwand noch nicht der Beweis erbracht, daß die Substanz aus dem resorbierten Zucker des Darminhalts stammt. Es kommt vielmehr auch eine Polymerisation aus dem Zucker der versorgenden Blutbahn in Frage. Barfurth[6]), der die Speicherung des Glykogens bei Fröschen nach dem Winterschlaf verfolgte, fand bei Winterfröschen, die vorher nicht gefüttert waren, die Darmwand glykogenfrei. Eine einmalige reichliche Fütterung der Tiere änderte diesen Befund nicht. Wurde hingegen die Fütterung längere Zeit fortgesetzt und dann plötzlich verstärkt, dann war die Substanz in der Darmwand, namentlich in der Muscularis und im Epithel der Darmdrüsen, nachzuweisen. Außerordentlich große Mengen von Glykogen finden sich nach Cl. Bernard[7]) und Barfurth in den Zylinderepithelien der Darmwand von Wirbeltierembryonen, während sich im Darmepithel erwachsener Tiere nach Barfurth in keinem Stadium der Verdauung die Substanz nachweisen läßt.

[1]) Teichmann, M.: Zitiert auf S. 550.
[2]) Hofbauer, L: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 81, S. 263. 1900 u. Bd. 84, S. 619. 1901.
[3]) Pflüger, E.: Zitiert auf S. 550.
[4]) Kischensky, D.: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 32, S. 197. 1901.
[5]) Cramer, W. u. R. C. Ludford: Journ. of physiol. Bd. 60, S. 342. 1925.
[6]) Barfurth, C. G.: Zitiert auf S. 553. [7]) Bernard, Cl.: Zitiert auf S. 592.

Arnold, der den Darm von Frosch, Meerschweinchen, Katze, Hund und Mensch auf Glykogen (Bestsche Methode) untersuchte, erhielt indessen etwas andere Befunde. Beim Frosch kam die Substanz in Gestalt von Granulis in vereinzelten Zellen des Oberflächenepithels und der Krypten vor. Es fanden sich auch eosinophile und andere Leukocyten, deren Granula die Glykogenreaktion gaben. Beim Meerschweinchen gelang der Nachweis nicht, bei der Katze und beim Hunde boten die Becherzellen und die Lieberkühnschen Drüsen eine Rotfärbung dar. Beim Menschen fand sich die Substanz vor allem in den Brunnerschen Drüsen und in den tiefergelegenen Drüsenabschnitten der Schleimhaut. Diese Befunde geben uns, ganz abgesehen von der nicht sicher feststehenden Elektivität der Bestschen Färbung, keinen feststehenden Beweis dafür, daß die hier nachgewiesene Substanz tatsächlich auf eine Polymerisation aus dem Darminhalt resorbierten Zuckers zurückzuführen ist. Teilen wir aber diese Anschauung, so zeigen sie, daß die Resorption des Zuckers im Darme sehr schnell vor sich geht, so daß es gar nicht oder nur in geringem Maße zu einer Bildung bzw. Speicherung von Glykogen kommt.

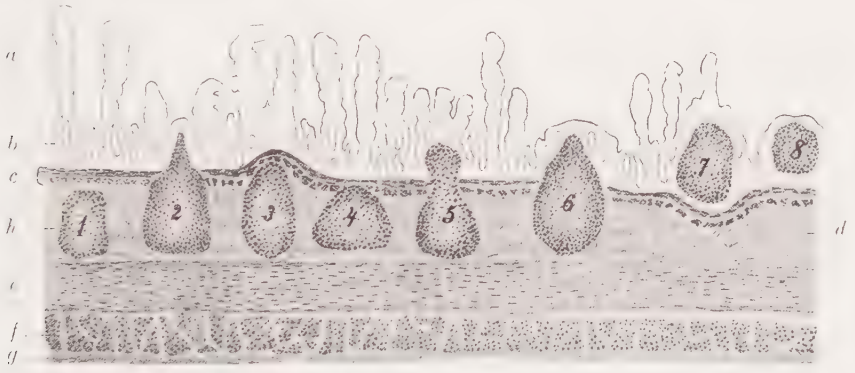


Abb. 182. Schematische Übersicht über die verschiedenen Formen der Lymphknötchen. Außerdem ist zur Darstellung gebracht, wo die Follikel ihren Sitz haben, wie sich die Muscularis mucosae, die Zotten und Darmeigendrüsen und ferner die Oberfläche des Darmkanals bei den Haustieren verhalten. *a* Zotte, *b* Darmeigendrüse, *c* Muscularis mucosae, *d* Submucosa, *e* Kreisfaserschicht, *f* Längsfaserschicht, *g* Serosa, *h* Follikel 1—8. (Nach Trautmann.)

Was das Granoplasma betrifft, so läßt es sich nach meinen Befunden auch im Darmepithel nachweisen. Cohnheim[1]) hat gezeigt, daß die resorbierten Aminosäuren in der Darmwand zum Teil gespalten werden.

Mit den Resorptionsvorgängen im Darm stehen die *Lymphfollikel und Lymphzellen* in Zusammenhang (Abb. 182 u. 183).

Die Lymphfollikel kommen als Einzelkörnchen (Noduli) und bei Vögeln und Säugetieren auch in Gruppen als gehäufte Knötchen (Peyersche Haufen, Plaques) vor. Die Größe der Einzelknötchen ist bei den einzelnen Haussäugetieren nach Trautmann großen Schwankungen unterworfen. Die größten Einzelfollikel finden sich bei Rind und Schaf, die kleinsten beim Pferd. Sie sind entweder mit einer Kapsel versehen oder gehen ohne Grenzen in das umgebende Gewebe über. Die einzelnen Knötchen in den Peyerschen Haufen sind entweder scharf abgesetzt oder gehen ineinander über, das internoduläre Gewebe kann auch durch Lymphzelleneinlagerungen verwischt sein (Pferd und Schwein). Mucosa und Submucosa sind in der Umgebung der Follikel mit Lymphzellen durchsetzt, über den Follikeln können Zotten vorhanden sein oder fehlen. Die Darmdrüsen werden durch die Follikel, wenn sie mit ihnen topographische Beziehungen eingehen, zur Seite gedrängt. Man findet

[1]) Cohnheim, O.: Sitzungsber. d. Heidelberg. Akad. d. Wiss., mathem.-naturw. Kl. 1911.

hier auch kurze rudimentäre Drüsenabschnitte, zuweilen ragen Drüsen in die Lymphknötchen hinein. Die Lymphgefäße dringen nicht in das Innere der Follikel hinein. Nach Ellenberger und Trautmann[1]) ist das Lymphgewebe beim Schwein und den Wiederkäuern am stärksten entwickelt, während es beim Pferd und bei den Fleischfressern an Entwicklung zurücktritt. R. Heidenhain, der Epithelbreite und Stromabreite des Dünndarms miteinander verglich, fand bei Kaninchen und Meerschweinchen im Gegensatz zum Hund die Stromabreite gegen die Epithelbreite zurückbleibend.

Was nun die physiologische Bedeutung der Lymphfollikel betrifft, so hat schon Flemming[2]) in den Lymphknötchen des Kaninchendarmes zahlreiche Mitosen ihrer lymphoiden Zellelemente beobachtet, und Hofmeister[3]) konnte diesen Befund für die Katze bestätigen. Es geht aus diesen Beobachtungen hervor, daß wir einen Teil der um die Follikel und im übrigen Gewebe auftretenden Lymphzellen als ausgewanderte Elemente der Lymphfollikel betrachten dürfen. Hofmeister, der den Darm hungernder und mit Fleisch gefütterter Katzen verglich, fand bei verdauenden Tieren einen reichlicheren Lymphzellengehalt des Zottenparenchyms, dementsprechend die Zotten verbreitert, die Lieberkühnschen Drüsen durch Zellanhäufungen auseinandergedrängt. Bei hungernden Tieren hingegen erschienen die Zotten schmäler oder kürzer und zellärmer, die Drüsen lagen hier dichter aneinander [auch Demjanenko[4])] (Abb. 184). Während bei gutgenährten Tieren im Jejunum und Ileum die gehäuften Follikel dichtstehende, über die Schleimhautfläche hervorragende Bildungen darstellten, waren sie beim hungernden Tier in die Submucosa zurückgesunken und von der übrigen Schleimhaut kaum zu unterscheiden. Die mikroskopische Untersuchung ergab in diesen Fällen eine Verminderung der zelligen Elemente. Auch im Dickdarm, besonders in den Follikeln des Wurmfortsatzes, war eine Verminderung der Zellelemente als Hungereffekt wahrzunehmen. Hofmeister stellte sich vor, daß unter Vermittelung von Lymphzellen eine Rückverwandlung vom Darm resorbierter Peptone in genuine Eiweißkörper stattfinde, eine Ansicht, die durch R. Heidenhain wider-

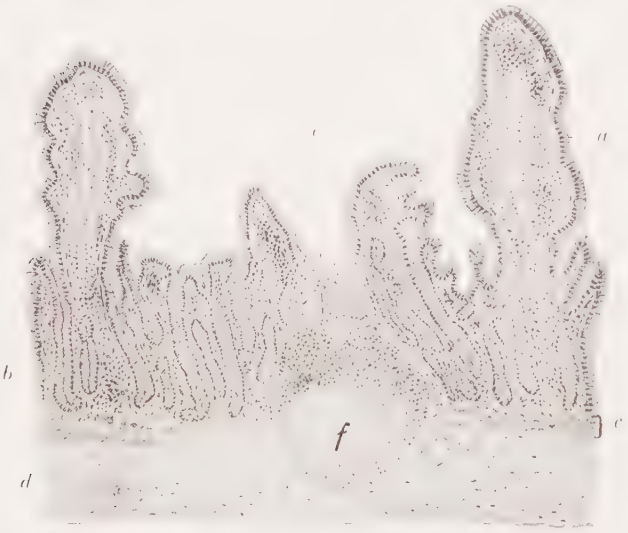


Abb. 183. Schwein. Längsschnitt durch die sich kraterförmig einsenkende Dünndarmschleimhaut am Sitze eines Solitärlymphknötchens. An dem mukös-submukös liegenden Lymphknötchen ist die Muscularis mucosae durchbrochen; die in der Nähe liegenden Zotten sind rudimentär; die Darmeigendrüsen zeigen eine Verlagerung. *a* Zotte mit Zentralchyluskanal und Längslagen glatter Muskeln, *b* Darmeigendrüse (normale Lage), *c* Muscularis mucosae (Kreisfaserschicht und Längsfaserschicht), *d* Submucosa, *e* Solitärlymphknötchen, *f* Keimzentrum. (Nach Trautmann.)

[1]) Trautmann, A.: Zitiert auf S. 608. [2]) Flemming, W.: Zitiert auf S. 657.
[3]) Hofmeister, F.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 19, S. 1. 1885; Bd. 20, S. 291. 1886; Bd. 22, S. 306. 1887.
[4]) Demjanenko, K.: Zeitschr. f. Biol. Bd. 52, S. 153. 1909.

legt wurde. Man hat die Lymphzellen auch mit der Bildung der Darmfermente in Beziehung gebracht, doch ist die Meinung berechtigt, daß uns für die Beurteilung ihrer histophysiologischen Rolle die Grundlagen noch fehlen. Neben wohl aus den Follikeln stammenden Elementen finden wir andere, deren extrafollikulärer Ursprung durch viele Beobachtungen feststeht. Sie lassen sich zusammen mit den Lymphzellen follikulären Ursprungs histophysiologisch im Gewebe verfolgen und durch bestimmte strukturelle und färberische Unterschiede in mehrere Zellformen trennen.

R. Heidenhain[1]) hat vier verschiedene Zellformen unterschieden und als Wanderzellen, seßhafte Zellen, rotkörnige Zellen und große Phagocyten bezeich-

a b

Abb. 184. Darmzotte des Kaninchens. a Hungerdarm. b Fütterungsdarm. Fixierung mit Zenkerscher Lösung. Färbung nach Heidenhain mit Erythrosinnachfärbung. Seibert: Oce. II, Obj. V. (Nach Demjanenko: Zeitschr. f. Biologie Bd. 52.)

net. Die Wanderzellen fanden sich besonders reichlich bei winterschlafenden Fledermäusen, Hunger und reichliche Flüssigkeitszufuhr begünstigte ihre Wanderung nach dem Epithel zu. Nach Injektion von Salzlösungen fanden sie sich massenhaft im Darmlumen und auf der Schleimhautoberfläche. Die seßhaften Zellen stellten nur einen anderen Funktionszustand der ersten Zellform dar. Die großen Phagocyten fanden sich vor allem beim Meerschweinchen, nicht beim Hunde. Beim Hungern brachen sie in das Epithel ein, destruierten seine Zellen und strebten der Darmoberfläche zu. Die bei Ehrlich-Biondi-Färbung hervortretenden rotkörnigen Zellen enthielten Körner, die in organischen Lösungsmitteln nicht löslich waren, also nicht aus Fett bestanden. Es handelt sich hier um eosinophile Zellen, die schon vor Heidenhain von Ellenberger gesehen

[1]) Heidenhain, R.: Zitiert auf S. 566.

worden sind und nach Zitschmann[1]) nach reichlicher Ernährung in den Zotten und im subglandulären Gewebe massenhaft auftreten, während ihre Zahl nach mehrtägigem Hungern bedeutend abnimmt. Erdély[2]) unterscheidet im Darm der weißen Ratte fünf verschiedene Zelltypen, kleine und große Lymphocyten, rotkörnige Zellen, seßhafte Zellen und vesiculonucleäre Leukocyten. Auf Fleischfütterung ist die Zahl der rotkörnigen Formen relativ und absolut am größten, bei Darreichung von Fett und Kohlenhydraten tritt dieser Zelltypus zurück, im Hunger ist er nur spärlich vorhanden. Bei Fettfütterung finden sich mehr große als kleine Lymphocyten, bei Fütterung mit Kartoffeln kleine Lymphocyten neben vesiculonucleären Leukocyten. Bei den kleinen Lymphocyten und den rotkörnigen Zellen ist eine Auswanderung in die Zotten zu bemerken, die erstere Zellform fand sich auch zahlreich im Darmlumen. Im allgemeinen ist bei den einzelnen Ernährungsformen nicht eine absolute Verminderung, nur eine ungleiche Vermehrung der einzelnen Zellarten zu beobachten. Weill[3]), der in neuerer Zeit diese Verhältnisse im Darm einiger Säuger und des Menschen studierte, konnte an Zellformen Wanderzellen (kleine und große Lymphocyten), Plasmazellen, kompakt- und gelapptkernige eosinophile Leukocyten, Russelsche Fuchsinkörper, Schollenleukocyten und basophil gekörnte Mastzellen abgrenzen. Die Lymphocyten werden teils in Lymphgefäße abgeführt, teils wandern sie durch das Epithel in das Darmlumen, ein Teil wird in granulierte Formen umgewandelt. Die Plasmazellen werden wahrscheinlich nach Abgabe ihrer Einschlüsse in kleine Lymphocyten zurückverwandelt. Die eosinophilen Formen verlassen den Darm teils auf dem Blut- und Lymphwege, die größte Zahl scheint im Gewebe zu bleiben und dort zugrunde zu gehen. Auch eine Durchwanderung des Epithels ist nicht selten. Die Mastzellen wandern in der Tunica propria umher. Den Mastzellen, die bei günstigen Ernährungsbedingungen Mitosen zeigen, kommt vielleicht die Aufnahme resorbierbarer Nahrungsstoffe zu. Die rotkörnigen Zellen Heidenhains sind zum Teil als eosinophile Leukocyten, zum Teil als Mastzellen aufzufassen. Nach Clara[4]) lassen sich Schollenleukocyten auch im Vogeldarm nachweisen (Abb. 181).

Kuczynski[5]), der den Darm von Mäusen und Ratten untersuchte, kommt zu der Auffassung, daß sich aus dem Stroma auf besondere Reize hin histocytäre Wanderzellen absondern. Neben diesen Elementen kommen Lymphkörper und Lymphzellen, letztere nach Art resorptiv tätiger Zellen, vor, Mastzellen sind in mäßiger Anzahl vorhanden. Leukocyten finden sich vor allem dann, wenn durch eine zu große Nahrungsmenge oder eine ungewohnte Nahrung ein unphysiologischer Reiz gesetzt wird. Bei Mäusen, die Brot und Hafer erhielten, fanden sich im Stroma Plasmazellen, daneben Lymphzellen, die teilweise Degenerationserscheinungen zeigten. Leukocyten konnten fehlen. Bei Eigelbmilchfütterung war hingegen eine leukocytäre Einwanderung zu beobachten. Betrachten wir die Rolle all dieser Elemente beim Transport der Betriebsstoffe, so fand R. Heidenhain in den Leukocyten der Darmwand osmierbare Körnchen, denen aber kein Fett zugrunde lag. Er lehnte deshalb die Bedeutung dieser Zellformen für den Fetttransport ab. Daß einige dieser Zellformen Glykogen speichern können, geht aus den Untersuchungen Arnolds hervor. Auch Kuczynski findet, daß Mäuse nach Fütterung mit Zuckerbrot Glykogen in den Stromazellen speichern.

[1]) Zitschmann, O.: Internat. Monatsschr. f. Anat. u. Physiol. Bd. 22, S. 1. 1905.
[2]) Erdély, A.: Zeitschr. f. Biol. Bd. 46, S. 119. 1905.
[3]) Weill, P.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 93, S. 1. 1920.
[4]) Clara, M.: Zeitschr. f. mikroskop.-anat. Forsch. Bd. 6, S. 305. 1926.
[5]) Kuczynski, M. H.: Zitiert auf S. 669.

2. Baustoffe.

Betrachten wir die **Granula und die mit ihnen in Beziehung stehenden Gebilde** in den Zellen der Darmschleimhaut, so können für ihre funktionellen Veränderungen drei Gesichtspunkte herangezogen werden. Einmal kann es sich bei solchen Veränderungen um den primären Ausdruck einer Resorptionstätigkeit handeln. Zweitens ist es aber nicht ausgeschlossen, daß solche Veränderungen im Sinne einer Sekretion gedeutet werden können, deren Lokalisation auf die einzelnen Epithelien wir nicht kennen. Drittens ist die Möglichkeit vorhanden, daß die zu beobachtenden funktionellen Bilder einer sekundären Beeinflussung durch die Speicherung von Betriebsstoffen ihr Auftreten verdanken. Es ist aus diesen Überlegungen heraus nicht berechtigt, das Stäbchenepithel als eine gewissermaßen umgedrehte Epithelzelle zu betrachten, ebensowenig dürfen alle Veränderungen einfach und allein als histophysiologische Erscheinungen der resorptiven Funktion angesprochen werden. Mingazzini[1]) stellte die Theorie auf, daß in der Oberzone der Stäbchenepithelien die erste Verarbeitung der resorbierten Stoffe stattfinde, in der Unterzone eine innere Sekretion des resorbierten Inhalts nach unten. Während bei Huhn und Maus im Hunger keine Zonen bestanden, waren die Zellen nach der Fütterung unterhalb des Kernes mit einer gallertigen Masse erfüllt, die auf der Höhe der Resorption und Verdauung den größten Raum einnahm. Diese Befunde, welche in gewissem Umfang von Reuter[2]), Drago[3]), Monti[4]) und Pugliese[5]) bestätigt wurden, erfuhren von anderer Seite [Demjanenko[6]) u. a.] Widerspruch.

Die mit Sublimat fixierte und nach Heidenhain gefärbte Darmepithelzelle des Frosches zeigt nach M. Heidenhain oberhalb des Kernes eine parallelfaserige Struktur, die Zellbasis ist dunkler, weniger durchsichtig und plasmareicher. Eine solche Verdichtung der Substanz findet sich auch am freien Ende der Zelle, wo mitunter ein feinalveolärer Bau hervortritt. Die der parallelfaserigen Struktur zugrunde liegenden Fibrillen enthalten Körnchen und Fädchen, welche den vegetativen Fädchen Altmanns und den Mitochondrien Bendas entsprechen. Ferner finden sich in der Darmepithelzelle vielfach dunkle, stärker färbbare protoplasmatische Inhalte, die als Klumpen, gewöhnlich jedoch als Balkenfiguren erscheinen.

Policard[7]) hat in den Darmepithelien des Frosches Fädchen beschrieben. Nach Champy[8]), Guieysse-Pellisier[9]), Corti[10]) und Levi[11]) sind sie in der Zelle in zwei Paketen angeordnet, von denen das eine am oberen, das andere am unteren Zellende liegt. Daneben finden sich Granula und Vakuolen. Die Stäbchen stehen nach Champy in ihrer Dicke und Länge in keinem Verhältnis zur Größe der Zellen, die Größenverhältnisse sind dabei in allen Zellen eines Tieres gleich.

Champy untersuchte die Veränderungen, welche bei Salamandern, Molchen und Fröschen nach der Nahrungsaufnahme in den Darmepithelzellen auftreten. Auf der Höhe der Zotten zeigten die Zellen bei maximaler Resorption eine Vergrößerung der Kerne und eine Vermehrung der Nucleolen. Zu Beginn der Resorption nahmen die Granula durch Umwandlung der Stäbchen in Körnchen im oberen Abschnitte der Zelle zu, derselbe Vorgang trat etwas später am unteren Zellpol ein. Die Granula wurden rasch größer, büßten ihre Färbbarkeit nach Altmann ein und gingen wahrscheinlich in Vakuolen über, die nach der Bildung der Körnchen zunächst im oberen, später auch im unteren Zellpol erschienen.

[1]) Mingazzini: Rend. della R. acad. dei Lincei Bd. 9, 1. 1900 u. Ricerche hal. anat. Roma Bd. 9, 1. 1900/01; Bd. 8, 2. 1901.
[2]) Reuter, K.: Anat. Hefte Bd. 21, S. 121. 1903.
[3]) Drago: Rassegna intern. della med. moderna. Bd. I, S. 105. Catania 1900.
[4]) Monti, R.: Memor. cetto al roy. inst. Lomb. Pavia 1903.
[5]) Pugliese: Boll. d. scienze med., Bologna (7) Bd. 76. 1905.
[6]) Demjanenko, K.: Zitiert auf S. 674.
[7]) Policard, A.: Zitiert auf S. 648. [8]) Champy, Ch.: Zitiert auf S. 671.
[9]) Guieysse-Pellisier: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 72. 1910.
[10]) Corti: Arch. ital. di anat. e di embriol. 1912 und 1921.
[11]) Levi: Arch. ital. di anat. e di embriol. Bd. 10. 1911 u. Anat. Anz. Bd. 42. 1912.

Nach Fütterung mit Fett ging dem Auftreten des Fettes in der Zelle die Bildung von Granula voraus. Nach der Resorption blieben gekörnte Stäbchen zurück, später erschienen wieder kurze Stäbchen, lange Stäbchen hingegen erst nach langer Ruhe. Champy ließ es unentschieden, ob letztere durch Verschmelzung von Granulis oder durch Auswachsen dieser entstanden. Bei Fütterung mit Eiweiß wurden die Stäbchen fast vollständig in Körnchen umgewandelt, dasselbe war nach Injektion von Witte-Pepton der Fall, während Zucker die Stäbchen nicht veränderte. Versuche mit Pilocarpin und Atropin ergaben auch für die Darmepithelien dieselbe Reaktionsweise, wie wir sie von anderen Drüsen kennen.

Corti[1]) fand bei Säugetieren im oberen Zellpol fast ausschließlich Stäbchen, im unteren Zellpol Körnchen, Stäbchen traten hier nur nach längerer Ruhe auf. In den Lieberkühnschen Drüsen waren in gleicher Weise Granula vorhanden, die nach längerer Ruhe sich in Stäbchen umwandelten. Bei der Fledermaus und dem Igel nahmen die Einschlüsse während des Winterschlafes eine vorwiegend granuläre Beschaffenheit an, es bestand also ein wesentlich anderes Bild als in der Ruhe. In der Darmschleimhaut der Fische waren gleichfalls während der Verdauung histophysiologische Veränderungen zu sehen.

Zu scheinbar anderen Ergebnissen haben die Untersuchungen Ashers[2]) und seiner Schüler Demjanenko[3]) und Zillinberg-Paul[4]) mit der Altmannschen Methode geführt. Asher fand im Rattendarm, wenn die Tiere gehungert hatten, die Epithelzellen mit Granulis angefüllt, die Granula manchmal im oberen und unteren Zellpol angehäuft. Die Lieberkühnschen Drüsen enthielten Granula in gleicher Weise. Wurden die Tiere gefüttert, so nahm die Zahl der Granula in den Epithelzellen, den Brunnerschen und Lieberkühnschen Drüsen ab, sie erschienen kleiner und verwaschen. Demjanenko, der zahlreiche Tierarten untersuchte, fand in den Epithelzellen der hungernden Taube, besonders in der Unterzone, zahlreiche Granula, während sie bei Fütterung abnahmen. In den Epithelzellen der Katze, wo die Granula besonders im oberen und unteren Zellpol lagen, war der Effekt der Fütterung der gleiche.

Ottilie Zillinberg-Paul[4]), welche diese Untersuchungen fortsetzte, kam für den Rattendarm zu folgenden Ergebnissen: 3 Stunden nach der Fütterung waren die Granula vermindert und hatten an Größe abgenommen. Die Veränderungen betrafen besonders die Oberzone, während die Unterzone in ihren Granulis noch das Ruhebild zeigte. Die Zellen der Brunnerschen und Lieberkühnschen Drüsen wiesen gegenüber dem Ruhebild keine besonderen Unterschiede auf. 5—6 Stunden nach der Fütterung hatte die Zahl der Körnchen weiter abgenommen, die größere Menge lag jetzt in der Oberzone. 6 Stunden nach der Nahrungsaufnahme standen die Granula hier dichter, in den Brunnerschen und Lieberkühnschen Drüsen waren viele Granula vorhanden. 9 bis 10 Stunden nach der Fütterung waren die Epithelzellen mit zahlreichen kleinen Granulis ohne besondere Prädilektionsstelle erfüllt. Im Gegensatz zum Hungerdarm erschienen die Einschlüsse aber hier feinkörniger. Die Granula der Brunnerschen und Lieberkühnschen Drüsen zeigten auch jetzt keine Veränderung. Wurde den Tieren nach einer eintägigen Hungerperiode Pilocarpin eingespritzt, so erschienen die Granula der Epithelzellen 1 Stunde nach der Injektion verhältnismäßig groß, standen aber weiter auseinander als im Hungerdarm.

Zillinberg-Paul verfolgte in ihren Untersuchungen auch das Verhalten der rotgekörnten Lymphzellen. 1 Stunde nach der Fütterung fanden sich in

[1]) Corti: Zitiert auf S. 677.
[2]) Asher, L.: Zeitschr. f. Biol. Bd. 51, S. 115. 1908.
[3]) Demjanenko, K.: Zitiert auf S. 674.
[4]) Zillinberg-Paul, Ottilie: Zeitschr. f. Biol. Bd. 52, S. 327. 1909.

Epithel und Stroma nur wenig Lymphzellen, die spärliche rote Granula enthielten. In der dritten Verdauungsstunde hatten die rotgekörnten Zellen bedeutend zugenommen, und ihre Einwanderung in das Zottenepithel war sehr umfangreich. In der 9.—10. Verdauungsstunde hatte die Zahl der rotgekörnten Zellen wieder abgenommen, und sie waren in den Epithelien jetzt seltener anzutreffen. Pilocarpin rief eine starke Vermehrung dieser Elemente hervor, sowohl im Stroma wie in den Epithelien selber. Die Befunde der Asherschen Schule konnten im wesentlichen von Stickel[1]) beim Neugeborenen bestätigt werden. Asher und seine Schüler deuteten ihre Befunde im Sinne einer Sekretion nach innen, die während der Resorption stattfindet. Man kann aber ebensogut diese Bilder als den Ausdruck einer während der Resorption parallel verlaufenden Sekretion von Verdauungssäften nach außen auffassen. Der Einfluß des Pilocarpins auf das Bild der Epithelzellen zeigt, daß sie im wesentlichen anders reagieren als z. B. die serösen Zellen der Mundhöhlendrüsen.

Wenn wir diese Befunde schließlich mit den vorher besprochenen vergleichen, so ergibt sich kein Widerspruch, wenn wir annehmen, daß im Altmann-Präparat nur die Granula, nicht die Stäbchen zur Darstellung gelangen. Die roten Granula, welche aus den Stäbchen hervorgehen, sind vielleicht die ersten granulären Präprodukte, die nach Champy in nicht mehr färbbare Gebilde des Altmann-Präparates übergehen, womit gesagt ist, daß die Zahl der rotgefärbten Körner sich vermindert.

Zahlreiche Untersuchungen haben sich mit dem histochemischen Nachweis des **Eisens** im Darme beschäftigt. Samoiloff und Lipski[2]) spritzten Eisensalze in das Blut von Katzen und Hunden und erhielten eine Eisenreaktion im Lumen der Lieberkühnschen Drüsen und im Darmepithel. Champy[3]), der solche Versuche wiederholte, fand schon nach 20 Minuten eine Färbung der Darmschleimhaut und erhielt eine Reaktion im Bindegewebe, nicht aber in den Epithelien. Hingegen waren im Darmlumen Phagocyten nachweisbar, welche siderofere Granula enthielten, und man konnte diese Zellen auch zwischen den Epithelien, gleichsam auf der Wanderung in das Darmlumen, verfolgen. Da sie nur am Ende der Resorption auftraten, so glaubte Champy in Übereinstimmung mit den erstgenannten Autoren, daß es sich um den Ausdruck einer Ausscheidung des Metalles durch die Darmschleimhaut handle. Diesen Befunden stehen andere gegenüber, welche auf eine Resorption des Eisens hinweisen. Schon Schneider[4]) hatte beobachtet, daß der Darm von Olmen bemerkenswerte Mengen resorbierten Eisens enthält, und daß diese Mengen abnahmen, wenn die Tiere in eisenarmem Wasser gehalten wurden. Macallum fand im Dünndarm normal ernährter Meerschweinchen das Eisen fast nur subepithelial und in Leukocyten abgelagert, während bei Zufuhr eisenhaltiger Nahrung auch in den Epithelien und in den zwischen ihnen gelegenen Leukocyten die Eisenreaktion auftrat. Hochhaus und Quincke[5]) fanden bei Mäusen normal und nach Fe-Fütterung in den Epithelien des Dünndarms eine nicht gleichmäßig auf alle Zotten verteilte Eisenreaktion. Die Reaktion war hier zum Teil an feine Körnchen gebunden. Nach zweitägiger Eisenkarenz war die Reaktion in den Epithelien nur noch schwach oder negativ, im Stroma fiel sie länger positiv aus. Die Dickdarmepithelien gaben die Reaktion seltener, auch hier zum Teil an Körnchen gebunden, die sich auch in fixen Zellen und in Wanderzellen fanden. Zuweilen waren Bilder einer Durchwanderung von sideroferen Leukocyten vorhanden. Bei normal ernährten Meerschweinchen fanden sich siderofere Granula in den Epithelzellen des Dünn-

[1]) Stickel: Arch. f. Gynäkologie. Bd. 92, S. 1. 1910.
[2]) Samoiloff u. Lipski: Abhandl. d. pharmakol. Inst. zu Dorpat Bd. 7. 1891 u. Bd. 9. 1893.
[3]) Champy, Ch.: Zitiert auf S. 671. [4]) Schneider, R.: Zitiert auf S. 654.
[5]) Hochhaus, H. u. H. Quincke: Zitiert auf S. 654.

darms nahe dem freien Zellrand, die Körnchen waren hier feiner und zahlreicher als bei der Maus. Das Coecum und der Dickdarm enthielten eisenhaltige Leukocyten, zum Teil zwischen den Epithelien, die keine positive Reaktion gaben. Bei normal ernährten Kaninchen zeigte das Epithel des Dünndarms eine unregelmäßig verteilte Eisenreaktion, desgleichen der Blinddarm, im Dickdarm war die Reaktion weniger ausgesprochen. Nach Fe-Fütterung war die Reaktion intensiver und verbreiterter und erschien bald grob, bald feinkörnig, bald diffus. Beim Frosch, der nach dem Winterschlaf untersucht wurde, fanden sich siderofere Leukocyten durch die ganze Dicke des Epithels bis zur Oberfläche. An einigen Stellen zeigten auch die Epithelien die Reaktion in diffuser oder körniger Form. Quincke und Hochhaus schlossen aus ihren Befunden, daß das Eisen vom Dünndarm resorbiert und im Dickdarm wieder ausgeschieden wird.

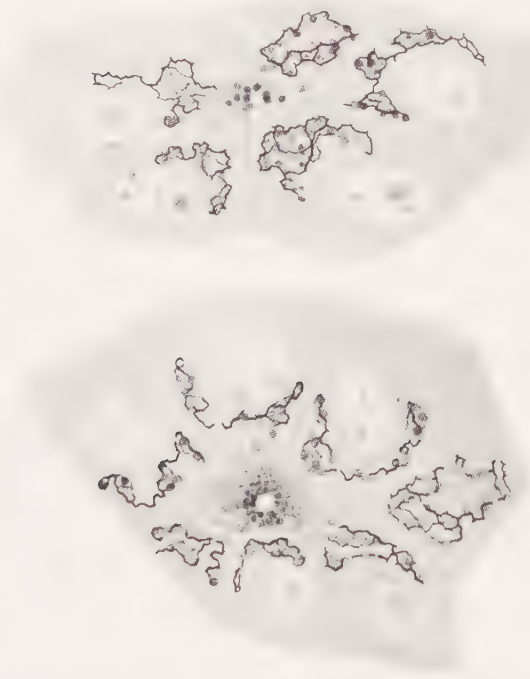


Abb. 185. Pankreaszellen des Axolotl. Osmierung nach Fixierung in der Mischung von Champy. Granula und Binnennetz. (Nach Nassonov: Arch. f. mikroskop. Anatomie Bd. 97.)

Hall[1]) sah bei eisenfrei ernährten Mäusen (Behandlung des Darmes mit Ammoniumsulfid-Alc. abs., Einbettung in Paraffin) im Darmlumen oft eine diffuse blaue Färbung, in den Epithelien keine. Wurden die Tiere mit Carniferrinfutter ernährt, so waren nach einer Woche in den Epithelzellen des Dünndarms blaue Körnchen vorhanden. Nach 3—6wöchentlicher Fütterung hingegen waren im Dünndarmepithel nur noch einzelne Körnchen nachweisbar, das Metall war zur Leber gewandert. Macallum fand nach Anwendung von Eisensulfat, daß das Lumen der Lieberkühnschen Drüsen Eisen enthielt, das nach seiner Ansicht von der Drüse ausgeschieden worden war. Im Zytoplasma der Lieberkühnschen Zellen ließ sich „maskiertes" Eisen nachweisen. Swirski[2]), der im Lumen der Drüsen gleichfalls eine Eisenreaktion beobachtete, führte dies auf eine Resorption von Eisen aus dem Darmlumen zurück. Wir haben bereits bei der Leber betrachtet, mit welcher Reserve all diese Untersuchungen zu verwerten sind.

Am Ende unserer Betrachtung angelangt, haben wir noch eine Reihe von Strukturen zu besprechen, die in verschiedenen Verdauungsdrüsen vorkommen, über deren histophysiologische Bedeutung wir aber nichts Sicheres aussagen können. Es handelt sich zunächst um die Gebilde, welche als *Golgische Binnennetze* in der Literatur bekannt sind.

[1]) Hall, W. S.: Zitiert auf S. 654.
[2]) Swirski, G.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 74, S. 466. 1899.

Cajal[1]) fand sie in den Speicheldrüsen, Negri[2]), v. Bergen[3]), Golgi[4]), Kolster[5]), Cajal[1]) und Nassonov[6]) im Pankreas, Golgi[4]), d'Agata[7]) und Kolster[5]) in den Oberflächenepithelien und den Hauptzellen des Magens, Cajal[1]) und Nassonov[6]) in den Stäbchenepithelien des Darmes, Stropeni[8]) in den Leberzellen. Es dürfte sich also um sehr verbreitete Bildungen handeln. Von Bergen, Golgi und Kolster, die eine Veränderung der Binnennetze bemerkten, glaubten, daß es sich um eine mechanische Lageverschiebung der Strukturen durch den wechselnden Druck des ungleichen Zellinhalts handle. Cajal[1]) fand in den Darmepithelzellen des Meerschweinchens und anderer Säuger das Binnennetz sofort nach der Sekretausstoßung stark reduziert, bei der Sekretansammlung in der Zelle nahm es den Charakter eines echten Netzes an, wobei es in Stücke zerfiel, die sich dem Sekret beimengten. Eine Lageverschiebung trat nicht ein.

Nassonov[6]) hingegen, der Granula und Binnennetz gleichzeitig zur Darstellung brachte (Abb. 185), sah im Pankreas von Molch und Axolotl die Granula zunächst im Binnennetz auftreten, aus dem sie sich bei der Sekretion herauslösten, um sich am Drüsenlumen anzusammeln. Wachstum und Lösung der Granula war nicht an das Netz gebunden, das in allen Sekretionsstadien dasselbe Aussehen zeigte. Im Oberflächenepithel des Tritondarmes entstanden die Granula in gleicher Weise im Binnennetz. Bei der Tätigkeit wurde das über dem Kern liegende Netz größer, erhielt verdickte Balken und zeigte Einbuchtungen. Den Balken entlang lagen Schleimtropfen, wobei aber Schleim auch im Binnennetz wie in einem Korbe liegen blieb. Wenn der Schleimbecher sich durch Granulaanhäufung vergrößerte, konnte er unten an das Binnennetz stoßen, ohne daß dieses in den Becher hineindrang. In manchen Zellen konnte der Schleim im Becher und im Netz zugleich sein. Es konnte auch zwischen den beiden Ansammlungen ein Zwischenraum entstehen, der keine Granula enthielt. Nie war ein Zerfall des Netzes zu beobachten. Im Pankreas der Maus ist das Binnengerüst nach Pilocarpininjektion geschrumpft. Morelle[9]), der sich gegen die Anschauungen Nassonovs wendet, glaubt, daß es sich beim Golgi-Apparat um eine besondere Substanz handelt, die nur unter dem Einfluß des Fixierungsmittels zu strangartigen Gebilden koaguliert.

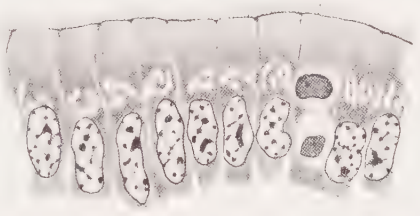


Abb. 186. Trophospongien in den Zottenepithelzellen eines hingerichteten Mannes. (Nach E. Holmgren: Anat. Anzeiger Bd. 22.)

Die hier beschriebenen Bildungen erinnern in mehr als einer Hinsicht an die Strukturen, welche als Holmgrensche *Kanäle* bekannt sind. Holmgren[10]) konnte mit bestimmten Fixierungsmethoden in den Becherzellen und serösen Zellen verschiedener Verdauungsdrüsen namentlich beim Igel korkzieherartige Saftkanälchen darstellen, die sich in die perivasculären Räume öffneten und in der Leber mit den gleichzeitig darstellbaren intracellulären Gallencapillaren nicht identisch waren (Abb. 186). Er glaubte, daß diese Bildungen, um die sich bei Anwendung bestimmter Färbemethoden Körnchenablagerungen zeigten, durch Verflüssigung von Netzbalken (Trophospongien) zustande kommen. Beim hungernden Igel waren die Kanälchen in den Leberzellen spärlich, die Trophospongien aber vorhanden. Nach Fütterung mit Kohlenhydraten standen die Trophospongien zurück. Holmgren glaubt, daß diese Gebilde mit den Golgischen Binnennetzen identisch sein könnten; es sei möglich, daß die Binnennetze einen Chromsilberniederschlag in Saftkanälchen darstellten.

---

[1]) Cajal, R. Y.: Trav. laborat. recherch. biol. Univ. Madrid Bd. 5, S. 151. 1907; Bd. 6, S. 123. 1908; Trabajos del laborat. de investig. biol. de la univ. de Madrid Bd. 12 a. 1915. — Cajal, R. Y. u. Sala: Terminación des los nervios y tubos glandulares del pancreas de los vertebrados. Barcelona 1891.

[2]) Negri: Boll. d. soc. med.-chir. Pavia 1899 u. Verhandl. d. anat. Ges. Pavia 1900.

[3]) von Bergen, F.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 64, S. 498. 1904.

[4]) Golgi, C.: Zitiert auf S. 625.

[5]) Kolster, R.: Verhandl. d. anat. Ges. in Greifswald 1913.

[6]) Nassonov, O.N.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 97, S. 136. 1923; Bd. 100, S. 433. 1924.

[7]) d'Agata: Boll. d. soc. med.-chir. Pavia 1910.

[8]) Stropeni: Boll. d. soc. med.-chir. Pavia 1908.

[9]) Morelle, J.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 91, S. 1173. 1924.

[10]) Holmgren, E.: Anat. Anz. Bd. 20, S. 433. 1901/02; Bd. 21, S. 477. 1902; Bd. 22, S. 9, 313, 374. 1903.

Gewinnung reiner Sekrete der Verdauungsdrüsen.

Von

B. P. Babkin

Halifax N. S. (Canada).

Mit einer Abbildung.

Zusammenfassende Darstellungen.

Pawlow, I. P.: Die physiologische Chirurgie des Verdauungskanals. Ergebn. d. Physiol. Jg. 1, Abt. 1, S. 246. 1902. — Pawlow, I. P.: Die operative Methodik des Studiums der Verdauungsdrüsen. Tigerstedts Handb. d. physiol. Methodik, Bd. II, Abt. 2, S. 150. 1908. — Pawlow, I. P.: The work of the digestive glands. 2. Aufl. London: W. H. Thompson 1910. — London, E. S.: Operative Technik zum Studium der Verdauung und der Resorption. Abderhaldens Handb. d. biol. Arbeitsmethoden Bd. III, S. 75. 1910. — Zuntz, E.: Methoden zur Untersuchung der Verdauungsprodukte. Ebenda Bd. III, S. 189—216. 1910. — Play, A. le Technique opératoire physiologique. Tube digestif et ses annexes. Paris 1912. (Die Arbeit enthält, was Deutlichkeit und Systematik anbetrifft, einzig dastehende Zeichnungen der verschiedenen Operationsmomente. [Leider ist auf Zeichnung 76 versehentlich angegeben, daß der Gang der Ohrspeicheldrüse sich beim Hunde auf der Schleimhaut des Unterkiefers öffnet. In Wirklichkeit mündet die Papille des Stenoniusschen Ganges auf der Schleimhaut der Oberlippe 1—$1^1/_2$ cm vom Rande des Zahnfleisches zwischen dem 1. und 2. Backzahn.]) — Bickel, A. u. G. Katsch: Chirurgische Technik zur normalen und pathologischen Physiologie des Verdauungsapparates. Berlin 1912. — Cohnheim, O.: Die Methodik der Dauerfisteln des Magendarmkanals. Abderhaldens Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden Bd. VI, S. 564. 1912. — London, E. S.: Physiologische und pathologische Chymologie. S. 1—52. Leipzig 1913. — Boldyreff, W. N.: Surgical method in the physiology of digestion. Ergebn. d. Physiol. Bd. 24, S. 399. 1925.

Reine Sekrete der Verdauungsdrüsen lassen sich an Tieren gewinnen erstens bei einem akuten Versuch oder zweitens mittels Anlegung von Dauerfisteln des Verdauungskanals. Im ersteren Falle wird, wenn der Ausführungsgang der Drüse einen ausreichenden Durchmesser hat, eine Glas- oder Metallkanüle in denselben eingeführt (Speicheldrüsen, Bauchspeicheldrüse, Gallengänge). Wenn die Drüsen in der Schleimhaut zerstreut liegen und ihre Ausführungsgänge so klein sind, daß sie die Einführung einer Kanüle nicht zulassen (Magen, Dünn- und Dickdarm), so muß man den entsprechenden Teil des Verdauungskanals durch Ligaturen isolieren. In einen solchen Abschnitt wird durch Einschnitte eine Glas- oder Metallkanüle eingeführt und befestigt; durch diese fließt das Sekret nach außen ab. In diesem Falle darf man nur mit Vorsicht von einem „reinen“ Sekret der Drüsen sprechen, da ihm die Absonderungen der

Schleimhaut und nicht selten Blut beigemengt sind. Lim[1]) änderte diese Methodik hinsichtlich des Magens etwas ab. Er führt in den Magen durch sein pylorisches Ende ein langes perforiertes Glasröhrchen ein, durch das der Magensaft abfließt. Der Magen wird am Schlund und in der Nähe des Pylorus mit Ligaturen unterbunden. Außerdem wird in den Magen ein mit einem Registrierapparat verbundener Ballon eingeführt. Dieser gibt Hinweise sowohl über die selbständigen Kontraktionen des Magens als auch über die, welche unter dem Einfluß der Veränderungen der Atembewegungen vor sich gehen. Auf diese Weise erhält man die Möglichkeit, die wirkliche Sekretion des Magensaftes von einem einfachen Herauspressen desselben aus der Magenhöhle zu unterscheiden.

Wenn sich auch vermittels Anlegung von Fisteln bei einem akuten Versuch ziemlich große Quantitäten eines reinen Sekretes [Speichel, Pankreassaft[2])] gewinnen lassen, so leidet diese Methodik nichtsdestoweniger an den gewöhnlichen Vivisektionsmängeln. Besonders wichtig ist jedoch, daß die Zusammensetzung des Saftes und seine Fermenteigenschaften in diesem Falle beträchtlich von den normalen Verhältnissen abweichen können. Bei Erforschung der Tätigkeit der Verdauungsdrüsen und der Eigenschaften der Sekrete, die sie unter verschiedenen Bedingungen absondern, spielte die Methodik der Anlegung von Dauerfisteln und die Abtrennung bestimmter Abschnitte des Verdauungskanals aus dem Zusammenhang eine äußerst wichtige Rolle. Die Tiere überleben diese Operation verschieden lange. Der eigentliche Schöpfer dieser Methodik ist Pawlow.

Folgende Bedingungen müssen nach Möglichkeit bei Ausarbeitung einer Methode zur Anlegung von Dauerfisteln aller Organe erfüllt sein: 1. Nachaußenleitung des Drüsenganges oder Isolierung der ganzen Drüse oder eines Teiles derselben unter Aufrechterhaltung ihrer nervösen Verbindungen; 2. Erzielung eines reinen Drüsensekrets ohne Beimischung von Nahrung oder anderen Säften; 3. möglichste Beschränkung von Verlusten des betreffenden Sekretes und 4. Erhaltung des Tieres bei voller Gesundheit[3]).

Hier kann nur auf die allgemeinen Prinzipien der Anlegung der verschiedenen Dauerfisteln hingewiesen werden.

Speicheldrüsen. Die Methode der Anlegung von permanenten Speichelfisteln nach Glinski[4]) besteht darin, daß die natürliche Öffnung des Ganges der Ohrspeicheldrüse oder der gemischten Drüse zusammen mit einem kleinen Stück der sie umgebenden Schleimhaut (Papilla salivalis) ausgeschnitten wird. Die Wange oder die Mundhöhlenwand werden durchstochen und der Gang mit der Papille an die Außenseite der Schnauze des Tieres hinausgeleitet und mit einigen Nähten an der äußeren Mundhöhlenwand befestigt.

Solche Fisteln wurden am Hunde, am Ziegenbock [Sawitsch und Tichomirow[5])] und mit einigen Abänderungen am Pferde und am Schaf ausgeführt [Scheunert und Trautmann[6])]. Scheunert und Trautmann bezweifeln,

[1]) Lim, K. S.: A method of recording gastric secretion in acute experiments on normal animals. Quart. journ. of exp. physiol. Bd. 13, S. 71. 1922.

[2]) Starling, E. H.: Die Anwendung des Secretins zur Gewinnung von Pankreassaft. Abderhaldens Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden Bd. 7, S. 65. 1913. — Hinsichtlich der Methode der Erlangung von Pankreassaft durch Ausübung eines Reizes auf die sekretorischen Nerven s. Babkin: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. S. 299. Berlin 1914.

[3]) Babkin, B. P.: Die äußere Arbeit der Verdauungsdrüsen. S. 5. Berlin 1914.

[4]) Pawlow: Ergebn. d. Physiol. Bd. I, Abt. 1, S. 252. 1902.

[5]) Sawitsch u. Tichomirow, zitiert nach Babkin: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. S. 10. Berlin 1914.

[6]) Scheunert, A. u. A. Trautmann: Zum Studium der Speichelsekretion. Mitt. 1, 2 u. 3. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 192, S. 1, 33 u. 70. 1921.

daß diese Methodik als einwandfrei anzusehen ist. Eine histologische Untersuchung von Drüsen, die etwa ein Jahr lang oder länger mit Dauerfisteln versehen waren, ergab in vielen Fällen, jedoch nicht immer, das Vorhandensein pathologischer Strukturveränderungen (starke Entwicklung von Bindegewebe, Abflachung des sezernierenden Epithels usw.). Die Wichtigkeit dieses Hinweises steht außer Frage. Man kann jedoch schwerlich auf Grund dieser Beobachtungen die Genauigkeit der Ergebnisse zahlreicher Autoren, die an Tieren mit Speichelfisteln nach Glinski gearbeitet haben, in Zweifel ziehen. Erstens haben Scheunert und Trautmann selbst die oben beschriebenen Veränderungen der Speicheldrüsen nicht immer beobachtet, und zweitens wurden die erwähnten Versuchsergebnisse wiederholt an Hunden sowohl mit alten als auch mit frischen Speichelfisteln erhalten. Auf jeden Fall muß Glinskis Methode bis heute als die beste angesehen werden.

Der gemischte Speichel der Mundhöhle des Menschen kann natürlich nicht als reines Sekret angesehen werden. In der Mehrzahl der Untersuchungen — angefangen mit den Arbeiten Mitscherlichs[1]) — bedienten sich die Forscher [Zebrowski[2]), Smirnow[3]) u. a.] zur Speichelgewinnung zufällig vorhandener Fisteln des Ausführungsganges der Ohrspeicheldrüse des Menschen. (Hinweise hinsichtlich der Fisteln der anderen Drüsen fehlen.) Einige Forscher, z. B. de Sanctis-Monaldi[4]), kehrten zu der alten Methode zurück, den Speichel der Ohrspeicheldrüse durch eine in die Öffnung des Speichelganges eingeführte Kanüle zu erhalten. Ebenfalls dieser Methode bedienten sich Ordenstein[5]), Eckhard[6]) und Schiff[7]).

Magendrüsen. Reiner Fundusmagensaft kann gewonnen werden bei Scheinfütterung von Tieren (gewöhnlich Hunden), denen eine gewöhnliche Metallmagenfistel angelegt und bei denen eine Oesophagotomie vorgenommen ist [Pawlow und Schumowa-Simanowskaja[8])]. Es muß in Betracht gezogen werden, daß der auf diese Weise gewonnene Magensaft außer mit Magenschleim, der sich leicht entfernen läßt, bisweilen mit Sekreten, die aus dem Zwölffingerdarm zurückgeworfen werden (Galle, Pankreas- und Darmsaft) verunreinigt ist. Eine Beimengung dieser Säfte läßt sich leicht an der durch die Galle hervorgerufenen gelblichen Färbung des für gewöhnlich wasserklaren Magensaftes erkennen.

Sowohl der isolierte kleine Magen nach Heidenhain[9]) als auch der völlig isolierte Magen nach Frémont[10]) können in Anbetracht der Zerstörung der Nervenverbindungen nicht längere Zeit hindurch völlig normalen Magensaft absondern. Diese Bedingungen erfüllt nur der isolierte kleine Magen von Heidenhain-

[1]) Mitscherlich, C. G.: Über den Speichel des Menschen. Rusts Magazin Bd. 38. S. 491. 1832.

[2]) Zebrowski, E.: Zur Frage der sekretorischen Funktion der Parotis bei Menschen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 110, S. 105. 1905.

[3]) Smirnow, A. I.: Die Sekretion der Ohrspeicheldrüse beim Menschen. Kubanski nautschno-medizinski journal 1921, Nr. 2—4.

[4]) Sanctis-Monaldi, T. de: Azione di alcuni stimoli gustativi sulla velocita di secrezione e sul potero amilolitico della saliva parotidea umana. Arch. di fisiol. Bd. 18, S. 167. 1920.

[5]) Ordenstein, M.: Parotidenspeichel des Menschen. Eckhards Beiträge Bd. 2, S. 101. 1860.

[6]) Eckhard, C.: Über die Eigenschaften des Sekretes der menschlichen Glandula submaxillaris. Eckhards Beiträge Bd. 3, S. 39. 1863.

[7]) Schiff, M.: Leçons sur la physiologie de la digestion. Bd. I, S. 182ff. 1867.

[8]) Pawlow, I. P. u. Schumowa-Simanowskaja: Die Innervation der Magendrüsen beim Hunde. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1895, S. 53.

[9]) Heidenhain, R.: Über die Absonderung der Fundusdrüsen des Magens. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 19, S. 148. 1879.

[10]) Frémont: L'estomac expérimentalement isolé. Bull. de l'acad. de méd. Bd. 34, S. 509. 1895.

Pawlow[1]). Die Idee der Methode Pawlows besteht darin, daß die Kontinuität der in der Muscularis des Magens verlaufenden Vagusäste gewahrt wird. Der isolierte kleine Magen wird hierbei vom Hauptmagen nur durch Durchschneidung der Schleimhaut und nicht der Muscularis abgetrennt. (Die beste und genaueste bildliche Darstellung des Verlaufes der sehr komplizierten Operation des isolierten kleinen Magens findet man im Buche von le Play, auf das in der Literaturzusammenstellung zu Beginn dieser Arbeit hingewiesen worden ist.) Für die Untersuchung mancher die Magensekretion betreffenden Probleme kann Heidenhains Blindsack, Frémonts isolierter Magen und Bickels[2]) „nervenloser Magen" von großem Nutzen sein.

Im Pylorusteil des Magens kann ein isolierter kleiner Magen nach der Methode Heidenhain-Pawlow hergestellt werden [Kresteff[3]), Schemjakin[4])] mit Erhaltung der Innervation der Pylorusdrüsen. Eine völlige Isolierung des Pylorusteils kann erzielt werden [Klemensiewitz[5]), Schemjakin[4])] mit zirkulären Schnitten durch alle Schichten des Magens an der Grenze des Fundusteils des Magens und des Zwölffingerdarms. Irgendein Unterschied in der Funktion der Pylorusdrüsen läßt sich bei den beiden verschiedenen Operationsmethoden nicht beobachten [Schemjakin[4])].

Drüsen des Dünn- und Dickdarms. Man kann das Darmsekret erlangen durch Metallseitenfisteln, die man nach der Methode Pawlow-Glinski[6]) oder London[7]) anlegt. Außerdem lassen sich auch die einzelnen Teile des Dünn- und Dickdarms auf verschiedene Weise isolieren. Als grundlegende Methode ist die Methode von Thiry[8]) anzusehen. Aus dem Darm wird ein Abschnitt herausgeschnitten. An seinem distalen Ende wird dieser Abschnitt dann durch Naht verschlossen und mit dem proximalen Ende in die Bauchwunde eingenäht. Die Kontinuität des Verdauungstraktus wird, wie auch bei allen folgenden Operationen, durch Vernähen des oralen mit dem analen Ende des Darmes nach Isolierung des betreffenden Abschnittes wieder hergestellt. Bei der Thiry-Vellaschen[9]) Fistel wird ein etwas größeres Darmstück herausgeschnitten und beide Enden desselben in die Wunde eingenäht. Endlich kann in den isolierten Darmabschnitt eine Metallfistel eingeführt werden, durch die der Darmsaft abfließen kann [Methode Hermann-Pawlow[10])] und durch die gleichfalls die Bewegungen des Abschnitts registriert werden können [Babkin und Sinelnikov[11])].

Die Isolierung der Brunnerschen Drüsen des Zwölffingerdarms weicht von den oben beschriebenen Operationen insofern ab, als Magen und Zwölffingerdarm

---

[1]) Pawlow, I. P.: Zur chirurgischen Methodik der Untersuchung der Magensekretion. Verhandl. d. Ges. russ. Ärzte zu St. Petersburg 1894, S. 151.

[2]) Bickel, A. u. G. Katsch: Chirurgische Technik zur normalen und pathologischen Physiologie des Verdauungsapparates. Berlin 1912, S. 79.

[3]) Kresteff, S.: Contribution à l'étude de la sécrétion du suc pylorique. Rev. méd. de la Suisse romande Bd. 19, S. 452 u. 496. 1899.

[4]) Schemjakin, A. I.: L'excitabilité spécifique de la muqueuse du canal digestif. Arch. des sciences biol. Bd. 10, S. 87. 1903.

[5]) Klemensiewicz, R.: Über den Succus pylorieus. Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss., Wien, Mathem.-naturw. Kl. III, Bd. 71, S. 249. 1875.

[6]) Glinski, D. L.: Zur Physiologie des Darmes. Dissert. St. Petersburg 1891.

[7]) London, E. S.: Abderhaldens Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden Bd. VI, S. 564. 1912.

[8]) Thiry, L.: Über eine neue Methode, den Dünndarm zu isolieren. Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss., Wien, Bd. 50, S. 77. 1864.

[9]) Vella, L.: Neues Verfahren zur Gewinnung reinen Darmsaftes. Moleschotts Unters. z. Naturlehre Bd. 13, S. 40. 1882.

[10]) Babkin: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. S. 352. 1914.

[11]) Babkin, B. P. u. E. J. Sinelnikov: Isolation of different parts of the digestive tract as a method of studying its movements. Journ. of physiol. Bd. 58, S. 15. 1923.

an der Grenze des Pylorus lediglich in der Schleimhautschicht durchtrennt werden. Der Magen und der Anfang des Dünndarms werden durch Gastroenteroanastomose verbunden [Ponomareff[1])]. Der Saft der Brunnerschen Drüsen fließt aus der Fistel, vermischt mit dem Saft der Lieberkühnschen Drüsen, die auch in diesem Teil des Zwölffingerdarms in reichlicher Menge vorhanden sind.

Der Blinddarm des Hundes, der einen verlängerten Auswuchs an der Grenze des Ileum und des Dickdarms darstellt, kann leicht isoliert werden [Vella[2]), Berlatzki[3]), Straschesko[4])]. Er wird vom Darmkanal abgetrennt und mit dem abgeschnittenen Ende in die Bauchwunde eingenäht.

Bauchspeicheldrüse. Das Prinzip der Anlegung einer Dauerfistel des großen oder kleinen Pankreasganges ist das gleiche wie bei den Speicheldrüsen nach Glinski. Diese Methode wurde bereits im Jahre 1879 von Pawlow[5]) vorgeschlagen. Sie besteht darin, daß die natürliche Öffnung des Pankreasganges mit einem kleinen Stück der sie umgebenden Schleimhaut (Papilla pancreatica) aus dem Zwölffingerdarm herausgeschnitten und in der Bauchwunde eingenäht wird. Der Darm wird durch Naht verschlossen. Keine der anderen Methoden zur Anlegung einer Pankreasfistel [Heidenhain[6]), Fodera[7])] hat in der Physiologie festen Fuß gefaßt.

Die Methode Pawlows hat zwei Mängel: erstens führen die beständigen Verluste an Pankreassaft gewöhnlich zur Erkrankung und nicht selten zum Tode der Hunde, und zweitens wird der aus der Fistel herausfließende Pankreassaft durch das Sekret der Lieberkühnschen Drüsen in der Papille des Ganges aktiviert und erweist sich nicht als rein. Der erste dieser Mängel wird teilweise, der zweite völlig beseitigt, wenn man einige Zeit nach der Operation die Papille auf operativem Wege entfernt. Die Öffnung des Ganges muß täglich, um seine Vernarbung zu verhindern [Babkin[8])], bougiert werden.

Eine Modifikation der Anlegung der Fistel des Pankreasganges nach Pawlow wird von de P. Inlow[9]) angegeben. Der Zwölffingerdarm wird unter der Haut befestigt, der Pankreasgang in der Nähe seiner Einmündung in das Duodenum durchschnitten und in einer besonderen kleinen Bauchdeckenwunde durch Nähte befestigt.

Gallengänge. Mehr als bei der Tätigkeit irgendwelcher anderen Drüsen tritt bei der äußeren sekretorischen Arbeit der Leber die Bedeutung der motorischen Tätigkeit der Ausführungsgänge, d. h. der Gallengänge und der Gallenblase, zutage. Es ist nicht nur die kontinuierlich erfolgende Gallensekretion

[1]) Siehe Pawlow: Ergebn. d. Physiol. Jg. 1, Abt. 1, S. 246. 1902.

[2]) Vella, L.: Über die Verrichtungen des Coecum und des übrigen Dickdarms. Moleschotts Unters. z. Naturlehre Bd. 13, S. 432. 1882.

[3]) Berlatzky, R. B.: Material zur Physiologie des Dickdarms. Dissert. St. Petersburg 1904.

[4]) Straschesko, N. D.: Zur Physiologie des Darms. Dissert. St. Petersburg 1904.

[5]) Pawlow, I. P.: Neue Methoden der Anlegung pankreatischer Fisteln. Verhandl. d. Naturf., St. Petersburg, Bd. 11, S. 51. 1879.

[6]) Heidenhain, R.: Hermanns Handb. d. Physiol. Bd. V, T. 1, S. 179. 1883.

[7]) Fodera, Ph. A.: Permanente Pankreasfistel. Moleschotts Unters. z. Naturlehre Bd. 16, S. 79. 1896.

[8]) Babkin, B. P.: Zur Frage über die sekretorische Arbeit der Bauchspeicheldrüse. Nachr. d. militärmed. Akad. Bd. 9, S. 93. 1904; s. auch Tigerstedts Handb. d. physiol. Methodik Bd. II, Abt. 2, S. 177. 1908.

[9]) Inlow, W. de P.: A technique for the establishment of a permanent pancreatic fistula with the secretion of inactive proteolytic ferment. Journ. of laborat. a. clin. med. Bd. 7, S. 86. 1921. — Vgl. A. Frouin: Nouvelle téchnique de la fistule pancréatique permanente. Cpt. rend. de la soc. de biol. Bd. 74, S. 1283. 1913.

von dem während des Durchganges der Speise durch den Zwölffingerdarm erfolgenden Austritt von Galle in den Zwölffingerdarm zu unterscheiden; man muß vielmehr gleichfalls in Betracht ziehen, wie dies die Untersuchungen von Volborth[1]) gezeigt haben, daß auch während der Verdauung, abhängig von verschiedenen Bedingungen, Galle entweder in den Darm oder in die Gallenblase oder schließlich in beide gelangen kann.

Die Anordnung der Gallengänge beim Hunde geht aus Abb. 187 hervor. An den Gallengängen können folgende Fisteln angelegt werden. Zwei Methoden, die von Schiff[2]) und Pawlow[3]), lassen den Ductus cysticus und Ductus choledochus in normalem Zustande; er wird nicht unterbunden. Die Fistel Schiffs wird an der Gallenblase (Abb. 187, *A*), die Fistel Pawlows an dem entgegengesetzten Ende der Gallengänge — an dem Ductus choledochus (Abb. 187, *B*) in dem Zwölffingerdarm, angebracht (das gleiche Prinzip wie bei der Anlegung der Pankreasfistel). Die Methode Pawlows (Choledochusfistel) gibt die Möglichkeit, den Gallenaustritt in den Zwölffingerdarm zu studieren. Bei zwei anderen Methoden wird die Fistel der Gallenblase (Abb. 187, *A*) mit einer Unterbindung des Gallenganges kombiniert. Schwann[4]) empfiehlt, den Ductus choledochus bei *C* zu unterbinden (Abb. 187). Dies gibt die Möglichkeit, die gesamte, durch die Leber zur Absonderung gelangende Galle zu erhalten. Tschermack[5]) rät, den Ductus cysticus bei *D* zu unterbinden (Abb. 187). Dadurch kann man einen Teil der Galle aus der Fistel der Gallenblase zur Untersuchung entnehmen (Abb. 187, *A*), während ein Teil der Galle durch den Ductus choledochus in den Darmkanal gelangt. Levascheff[6]) schlägt vor, in den Gang bei *C* (Abb. 187) ein T-förmiges Metallröhrchen einzuführen. Je nach Wunsch kann man dann die Galle durch Verschluß des nach außen führenden Schenkels des Röhrchens in den Darm leiten oder aber, durch Öffnen dieses Schenkels, Galle zur Untersuchung erlangen. Diese Methodik wurde nur vom Autor selbst angewandt.

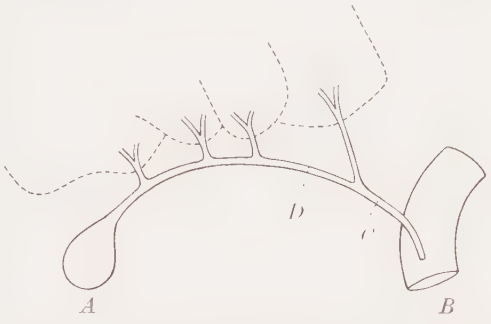


Abb. 187. Die Punktierung gibt die unteren Flächen der Leberlappen an, aus denen 4 Ducti hepatici hervorgehen, doch können beim Hunde auch noch mehr vorhanden sein. Sie münden in den Ductus cysticus, der sich nach einer Seite hin in die Gallenblase fortsetzt (*A*), nach der anderen Seite hin in den sich in den Zwölffingerdarm öffnenden Ductus choledochus (*B*). (Nach Volborth.)

[1]) Volborth, G.: Données nouvelles concernant l'écoulement de la bile dans le doudénum. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1915, S. 293. — Volborth, G.: On the method of investigation of the secretion of bile and its discharge into the intestine. Journ. russe de physiol. Bd. 1, S. 63. 1917.

[2]) Schiff, M.: Bericht über einige Versuchsreihen. I. Gallenbildung, abhängig von der Aufsaugung der Gallenstoffe. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 3, S. 598. 1870.

[3]) Pawlow, J. P.: Ergebn. d. Physiol. Jg. 1, Abt. 1, S. 246. 1902.

[4]) Schwann, Th.: Versuche, um auszumitteln, ob die Galle im Organismus eine für das Leben wesentliche Rolle spielt. Müllers Arch. 1844, S. 127.

[5]) Tschermack, A.: Eine Methode partieller Ableitung der Galle nach außen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 82, S. 57. 1900.

[6]) Levaschew, S. W.: Zur Methodik der Anlegung von Fisteln. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 30, S. 535. 1883.

Endlich schlägt Volborth[1]) die gleichzeitige Herstellung einer Fistel der Gallenblase (nach der Methode von Dastre[2])] und einer Fistel des Ductus choledochus nach Pawlow vor. Eine solche Methodik gibt die Möglichkeit, die Sekretion der Galle, ihren Austritt in den Zwölffingerdarm und ihre Fortbewegung in den Gallengängen zu untersuchen. Die Methoden von Mann[3]), sowie von Rous und McMaster[4]) zur Herstellung einer Dauerfistel des gemeinsamen Gallengangs sollen in dem Abschnitt „Die Galle als Verdauungssekret" beschrieben werden. (Das Vorgehen der letztgenannten Autoren ermöglicht die Gewinnung einer sterilen Galle.)

---

[1]) Volborth, C. R.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1915, S. 293; Journ. russe de physiol. Bd. 1, S. 63. 1917.

[2]) Dastre: Opération de la fistule biliaire. Recherches sur la bile. Arch. de physiol. Bd. 2, S. 714. 1890.

[3]) Mann, F. C.: A technic for making a bilian fistula. Journ. of laborant. and clinic. med. Bd. 7. S. 84. 1921.

[4]) Rous, P. and Ph. D. McMaster: A method for the permanent sterile drainage of intraabdominal ducts, as applied to the common duct. Journ. of exp. med. Bd. 37, S. 11. 1923.

Die sekretorische Tätigkeit der Verdauungsdrüsen.

Von

B. P. Babkin

Halifax N. S. (Canada).

Zusammenfassende Darstellungen.

Frerichs, F.: Verdauung. Wagners Handwörterbuch der Physiologie. Bd. III, Abt. 1, S. 774. Braunschweig 1846. — Heidenhain, R.: Absonderungsvorgänge. Hermanns Handbuch der Physiologie Bd. 5, T. 1, S. 1. 1883. — Langley, J. N.: The salivary glands. Schaeffers Textbook of Physiology Bd. 1, S. 475. 1898. — Pavlov, J. P.: The work of the digestive glands. Übers. von W. H. Thompson. 2. Aufl. London 1910. — Starling, E. H.: Recent advances in the Physiology of Digestion. London 1906. — Pawlow, J. P.: Die äußere Arbeit der Verdauungsdrüsen und ihr Mechanismus. Nagels Handb. d. Physiol. Bd. 2, S. 697. 1907. — Cohnheim, O.: Die Physiologie der Verdauung und Aufsaugung. Ebenda Bd. 2, S. 516. 1907. — Metzner, R.: Die histologischen Veränderungen der Drüsen bei ihrer Tätigkeit. Ebenda Bd. 2, S. 900. 1907. — Oppenheimer: Handbuch der Biochemie. S. die Arbeiten von N. Schulz, A. Bickel, Th. Brugsch, S. Rosenberg u. J. Wohlgemuth: Bd. 3, S. 20 bis 223. 1910, u. A. Bickel: Ebenda, Erg.-Bd., S. 397. 1913. — Terroine, E. F.: La sécrétion pancréatique. Paris 1913. — Babkin, B. P.: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. Berlin: Julius Springer 1914. — Carlson, A. J.: The control of hunger in health and disease. Chicago 1919. — Carlson, A. J.: The secretion of gastric juice in health and disease. Physiol. review Bd. 3, S. 1. 1923.

Die Aufgabe der vorliegenden Abhandlung ist, darzulegen, unter welchen Bedingungen die Tätigkeit der Verdauungsdrüsen eintritt, welchen Verlauf sie nimmt und auf welche Weise sie reguliert wird. Einzelheiten können der oben angeführten Literatur entnommen werden. Die physikalischen und chemischen Eigenschaften und die Fermenttätigkeit der verschiedenen Säfte werden insoweit untersucht, als dies zur Charakteristik des sekretorischen Prozesses selbst erforderlich ist[1]).

I. Die Speicheldrüsen.

Außer den drei großen Speicheldrüsen (Gl. parotis, Gl. submaxillaris s. mandibularis, Gl. sublingualis s. retrolingualis; beim Hunde außerdem Gl. orbitalis) liegen in der Schleimhaut der Mundhöhle eine ungeheure Menge kleiner Speicheldrüsen zerstreut. Gewöhnlich werden die Speicheldrüsen in 3 Gruppen eingeteilt: 1. Schleimdrüsen (z. B. Gl. orbitalis), 2. seröse oder Eiweißdrüsen (z. B. Gl. parotis) und 3. gemischte Drüsen (z. B. Gl. submaxillaris und sublingualis). Die Drüsen der ersteren Art sondern außer Salzen Mucin ab; in dem wäßrigen Sekret der Drüsen der zweiten Gattung sind beträchtliche Mengen Eiweißsubstanzen und Salze enthalten; die Drüsen der dritten Gattung sezernieren sowohl Mucin als auch Eiweißsubstanzen und Salze[2]). Allerdings neigt Metzner[3]) jetzt dazu,

[1]) Jede Arbeit ist nur bei ihrer erstmaligen Zitierung mit ihrem vollen Titel angeführt.

[2]) Oppel, A.: Lehrbuch der vergleichenden Anatomie der Wirbeltiere Bd. 3, S. 569.

[3]) Metzner, R.: Beiträge der Physiologie der Ohrspeicheldrüse. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 201, S. 60. 1923.

die Ohrspeicheldrüse beim Hunde und der Katze (aber nicht beim Menschen!) den Schleimdrüsen — wenn auch vielleicht solchen von etwas besonderer Art — zuzurechnen. In ihr oder in ihrem Ausführungsgang finden sich nicht nur Läppchen mit Zellen schleimigen Charakters, worauf schon Cl. Bernard[1]) und Heidenhain[2]) hinwiesen, sondern alle Zellen der Drüse ergeben eine Färbung (z. B. mit Azocarmin — Phosphorwolframsäure — Anilinblau nach M. Heidenhain), die das Vorhandensein mucinähnlicher Substanzen erkennen läßt. Fügt man dem Parotidenspeichel eines Hundes oder einer Katze mucinfällende Reagenzien hinzu (10proz. Weinsäure), so bildet sich ein Niederschlag, der sich jedoch von dem unterscheidet, den man unter analogen Voraussetzungen im Speichel der wirklichen Schleimdrüsen beobachtet.

Zwei Methoden gelangten bei Erforschung der Sekretion der Speicheldrüsen hauptsächlich zur Anwendung[1]): die Methode der temporären Fistel des Drüsenausführungsganges, bei der unmittelbar nach Anlage der Fistel der Versuch vorgenommen wird, und die Methode der Dauerfistel der Speicheldrüse nach Glinsky. Eine Beschreibung beider Methoden findet man in der voranstehenden Abhandlung: „Gewinnung reiner Sekrete der Verdauungsdrüsen."

Die Erreger der Speichelabsonderung.

Die kleinen Drüsen der Mundhöhle sezernieren offenbar ununterbrochen. Welche Änderung ihre Sekretion beim Vorhandensein verschiedenartiger Substanzen in der Mundhöhle erfährt, ist nicht bekannt. Die großen Speicheldrüsen (Gl. parotis, Gl. submaxillaris und Gl. sublingualis) sondern nur dann Speichel ab, wenn sich bestimmte Substanzen in der Mundhöhle befinden oder auf Sinnesorgane einwirken (bedingte Reflexe). Diese Tatsache wurde für den Menschen von Mitscherlich[3]), Zebrowsky[4]), Brunacci[5]), für den Hund von Heidenhain[6]), Wulfson[7]) und für das Pferd von Colin[8]), Ellenberger und Hofmeister[9]), Gottschalk[10]), Scheunert und Trautmann[11]) festgestellt.

Bei den Wiederkäuern stellt außerhalb der Zeit der Speiseaufnahmen oder des Wiederkäuens die Unterkieferdrüse ihre Tätigkeit ein, während die Ohrspeicheldrüse, wenn auch in geringerem Umfange, ihre Absonderung fortsetzt [Colin[12]), Eckhard[13]), Sawitsch und Tichomirow[14]), Scheunert und Trautmann[11])].

[1]) Bernard, Cl.: Leçons de physiologie expérimentale Bd. 2, S. 55. 1856.
[2]) Heidenhain, R.: Hermanns Handbuch der Physiologie Bd. 5, Abt. 1, S. 24. 1883.
[3]) Mitscherlich, C. G.: Über den Speichel des Menschen. Rusts Magazin Bd. 38, S. 491. 1832.
[4]) Zebrowski, E. v.: Zur Frage der sekretorischen Funktion der Parotis beim Menschen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 110, S. 105. 1905.
[5]) Brunacci, B.: Sulla funzione secretoria della parotide nell' nomo. Nota I. Influenza della qualita dello stimoli sulle proprieta fisico-chimica della saliva parotidea. Arch. di fisiol. Bd. 8, S. 421. 1909—1910.
[6]) Heidenhain, R.: Hermanns Handbuch der Physiologie Bd. 5, T. 1, S. 80. 1883.
[7]) Wulfson, S. G.: Die Arbeit der Speicheldrüsen. Dissert. St. Petersburg 1898.
[8]) Colin, G.: Traité de physiologie comparée des animaux. 3. Aufl. Bd. I, S. 646ff. 1886.
[9]) Ellenberger: Handbuch der vergleichenden Physiologie der Haustiere. Berlin 1890.
[10]) Gottschalk, A.: Über die Sekretion der Parotis des Pferdes. Dissert. Zürich 1910.
[11]) Scheunert, A. u. A. Trautmann: Zum Studium der Speichelsekretion, Mitt. 1, 2 u. 3. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 192, S. 1, 33, 70. 1921.
[12]) Colin, G.: Traité de physiologie comparée des animaux. 3. Aufl. Bd. I, S. 646ff. 1886.
[13]) Eckhard, C.: Beiträge zur Lehre von der Speichelsekretion. Henles Zeitschr. f. rat. Med. Bd. 29, S. 74. 1867.
[14]) Sawitsch, W. u. N. Tichomirow, zitiert nach Babkin: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen, 1914.

Die von der Mundhöhle aus einwirkenden Erreger der Speichelsekretion lassen sich in zwei große Gruppen einteilen: genießbare Substanzen und verweigerte Substanzen. Sowohl die einen wie die anderen können bei bestimmter Wirkungsdauer (z. B. 1 Minute) eine in quantitativer Hinsicht ungleiche Speichelabsonderung hervorrufen [Wulfson[1]), Sellheim[2])]. Die Intensität der Speichelsekretion auf genießbare Substanzen ist eine verschiedenartige. Bis zu einem gewissen Grade wird die Menge des zur Absonderung gelangenden Speichels durch die Trockenheit der genossenen Substanz bestimmt. Wie Heymann[3]) dargelegt hat, wird die auf trockene Substanzen in stärkerem Umfange als auf feuchte Substanzen eintretende Speichelsekretion eigentlich nicht durch die Trockenheit des zur Anwendung kommenden Agens an sich, sondern durch die Form seiner Teilchen, die einen punktförmigen Reiz auf die Schleimhaut der Mundhöhle hervorrufen, bedingt. So verringert beispielsweise die Anfeuchtung von Fleisch- und Zwiebackpulver mit Wasser ihren speicheltreibenden Effekt fast um die Hälfte. Die Anfeuchtung von Sand ändert das Ergebnis nicht. Der Umfang der Speichelsekretion bei Einführung verweigerter Substanzen in die Mundhöhle hängt nicht nur von deren Eigenschaften (Wulfson, Sellheim, Heymann), sondern auch von der Konzentration der zur Anwendung gelangenden Lösung ab [Sellheim[4]), Babkin[5]), Popielski[6])].

Die Eigenschaften des Speichels der Unterkiefer- und Unterzungendrüse (gemischte Drüsen) und der Ohrspeicheldrüse sind verschieden bei Einführung genießbarer und verweigerter Substanzen in den Mund. Die gemischten Drüsen reagieren auf genießbare Substanzen mit der Absonderung eines zähflüssigen, an organischen Stoffen reichen Speichels („Schmierspeichel"). Verweigerte Substanzen dagegen rufen Absonderung eines dünnflüssigen, eine bedeutend geringere Menge organischer Stoffe enthaltenden Sekrets hervor („ausspülender" Speichel). Da die Schnelligkeit der Speichelsekretion in beiden Fällen möglicherweise die gleiche ist, so ist der Salzgehalt des Speichels, der mit der Schnelligkeit seiner Absonderung im Zusammenhang steht, vielleicht ebenfalls in beiden Fällen derselbe. Der Speichel der Ohrspeicheldrüse ist bei Einwirkung sämtlicher erregender Substanzen dünnflüssig, jedoch enthält er unter dem Einfluß einiger Stoffe (Säuren, Alkalien) eine bedeutend größere Menge organischer Substanzen (Wulfson, Sellheim).

Die Einführung von destilliertem Wasser [Cl. Bernard[7])], kaltem Wasser, Schnee, Eis [Wulfson[1])], einer physiologischen Kochsalzlösung [Snarski[8])] in die Mundhöhle (eines Hundes oder eines Menschen) rufen keinerlei oder nur eine ganz geringfügige Speichelabsonderung hervor. Ebenso unwirksam ist ein mechanischer Reiz auf die Mundhöhle vermittels glatter Steinchen [Wulfson[1])]. Bis auf 55—60° erwärmtes Wasser ruft bereits eine Speichelsekretion hervor

[1]) Wulfson: Dissert. St. Petersburg 1898.

[2]) Sellheim, A. P.: Die Arbeit der Speicheldrüsen vor und nach Durchschneidung der Nn. glossopharyngei und linguales. Dissert. St. Petersburg 1904.

[3]) Heymann, N. M.: Über den Einfluß der verschiedenen Reize der Mundhöhle auf die Arbeit der Speicheldrüsen. Dissert. St. Petersburg 1904.

[4]) Sellheim: Dissert. St. Petersburg 1904, S. 28.

[5]) Babkin, B. P.: Versuch einer systematischen Erforschung der kompliziert nervösen (psychischen) Erscheinungen beim Hunde. Dissert. St. Petersburg 1904, S. 56.

[6]) Popielski, L.: Über die Gesetze der Speicheldrüsentätigkeit. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 127, S. 443. 1909.

[7]) Bernard, Cl.: Leçons de physiologie expérimentale Bd. II, S. 52 u. 82. 1856.

[8]) Snarski, A. T.: Analyse der normalen Bedingungen der Speicheldrüsentätigkeit beim Hunde. Dissert. St. Petersburg 1901.

(Tolotschinoff[1]). Jedoch erweist sich bei Hunden, bei denen durch Wasserentziehung im Verlauf von 1—2 Tagen oder durch Fütterung mit Salzfleisch ein Durstreiz hervorgerufen worden war, Wasser als ein ziemlich energischer Erreger der Speichelsekretion [Fursikow[2])].

Die Alkalität des Speichels.

Die Alkalität des Speichels, die durch Titration bestimmt wird, ist verschieden sowohl bei verschiedenen Versuchsobjekten wie auch bei ein und derselben Person unter verschiedenen Bedingungen. Es sei auf folgende Ziffern der Alkalität des Speichels beim Menschen hingewiesen (ausgedrückt in Prozenten $NaHCO_3$): 0,08% [Chittenden und Ely[3])], 0,097% [Chittenden und Smith[4])], 0,032% [Schlesinger[5])], 0,058—0,064% [Szabo[6])]. Die Alkalität des Speichels vom Menschen in Prozenten NaOH beträgt: 0,002—0,048% [Cohn[7])], 0,087—0,235% des Speichels bei Einwirkung verschiedener erregender Substanzen [Zebrowski[8])].

Die Wasserstoffionenkonzentration im Speichel ist gleichfalls Schwankungen unterworfen. Hier mögen die neuesten Daten hinsichtlich p_H im Speichel des Menschen angeführt werden: 6,0—7,1 [Bloomfield und Huck[9])], 6,8—7,8 [d'Alise[10])], 6,4—7,4 [Lafarga[11])], 5,75—7,05 [Starr[12])]. Die maximalen Abweichungen bei ein und derselben Person betragen nach Pohle und Strebinger[13]) p_H 5,25—7,54. Nach Starr[12]) verändert sich p_H des menschlichen Speichels direkt proportional dem CO_2-Gehalt der Alveolarluft. Bei Einführung großer Dosen $NaHCO_3$ ist die Wasserstoffionenkonzentration des Speichels umgekehrt proportional der Wasserstoffionenkonzentration des Urins. Beim Kauen erhöht sich unabhängig von den Geschmackseigenschaften der Substanzen die Wasserstoffionenkonzentration vorübergehend [Mc Clelland[14])]. Schwarz[15]) bestimmte p_H im gemischten Speichel und erhielt folgende mittlere Zahlen: für den Menschen 6,63, für das Schwein 7,32, für den Hund 7,56, für das Pferd 7,56, für das Rind 8,10.

[1]) Tolotschinoff, J. Ph.: Contribution à l'étude de la physiologie et de la psychologie des glandes salivaires. Förhandlingar vid Nord. Naturforskare och Läkaremötet. Helsingfors 1902, S. 42.

[2]) Fursikow, D. S.: Wasser als Erreger der Speicheldrüsen. Journ. Russe de physiol. Bd. 3, S. 34. 1921.

[3]) Chittenden, R. H. u. J. S. Ely: Americ. chem. journ. Bd. 6, S. 329. 1882—1883; zitiert nach Starr: Journ. of biol. chem. Bd. 54, S. 43 u. 55. 1922.

[4]) Chittenden, R. H. u. Smith: Transact. Connect. acad. Bd. 6, S. 343; nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 25, S. 256. 1885.

[5]) Schlesinger, A.: Zur Kenntnis der diastatischen Wirkung des menschlichen Speichels nebst einem kurzen Abriß der Geschichte dieses Gegenstandes. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 125, S. 146 u. 340. 1891.

[6]) Szabo: Ungar. med. Presse Bd. 5, S. 653. 1900; nach Starr: Journ. of biol. chem. Bd. 54, S. 43 u. 55. 1922.

[7]) Cohn, M.: Untersuchungen über den Speichel und seinen Einfluß auf die Magenverdauung. Dtsch. med. Wochenschr. 1900, S. 68 u. 81.

[8]) Zebrowski: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 110, S. 105. 1905.

[9]) Bloomfield, A. L. u. J. G. Huck: The fate of bacteria introduced into the air passages. IV. The reaction of the saliva. Bull. of the Johns Hopkins hosp. Bd. 31, S. 118.1920.

[10]) d'Alise, R.: Richercha sulla reazione chemica della saliva. Arch. di scienze biol. Bd. 2, S. 141. 1921.

[11]) Lafarga, J. V.: La réaction de la salive et son influence possible sur les caries dentaires. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 412. 1922.

[12]) Starr, H. E.: Human mixed saliva. I. Hydrogen ion concentration. II. Variations in the same. Journ. of the biol. chem. Bd. 54, S. 43 u. 55. 1922.

[13]) Pohle, E. u. E. Strebinger: Über die Wasserstoffionenkonzentration der menschlichen Mundflüssigkeit. Dtsch. Monatsschr. f. Zahnheilk. Bd. 40, S. 306. 1922.

[14]) Mc Clelland, J. R.: The influence of various stimuli upon human saliva. Americ. journ. of physiol. Bd. 63, S. 127. 1922.

[15]) Schwarz, C.: Beiträge zur Physiologie der Verdauung. III. Mitt. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 202, S. 475. 1924.

Die Speichelfermente.

Unzweifelhaft ist das Vorhandensein von *Amylase* (*Ptyalin*) und *Maltase* im Speichel festgestellt[1]). Was die einige Di- und Tripeptide spaltende *Peptase* vom Typus des Erepsins [Warfield[2]), Koelker[3]), Schless[4])] anbetrifft, so kann man annehmen, daß sie durch die Bakterien der Mundhöhle hervorgebracht, aber nicht durch die Drüsenelemente sezerniert wird [Smiethies[5]), Jacque and Woodyatt[6])]. Außerdem wird auf das Vorhandensein von *Katalase* und *Oxydase* hingewiesen.

Die Beziehung zwischen der Art des Speichels und seiner amylolytischen Kapazität ist aller Wahrscheinlichkeit nach die gleiche, wie sie in der Mehrzahl der Fälle auch für die übrigen Drüsen beobachtet wird: sie erhöht sich mit einer Zunahme des Gehalts an organischen Substanzen im Speichel [Malloizel[7]), Zebrowski[8])].

Die Arbeit der Speicheldrüsen beim Menschen.

Wenn auch die Tätigkeit der menschlichen Speicheldrüsen (hauptsächlich der Ohrspeicheldrüse) sich im einzelnen von der Arbeit der Speicheldrüsen beim Hunde um einiges unterscheidet, so zeigt sie doch im allgemeinen große Ähnlichkeit. Besonders verdient die in quantitativer wie qualitativer Hinsicht verschiedene Speichelsekretion bei verschiedenen „Erregern" hervorgehoben zu werden. [Schwankungen im gemischten Speichel: Tezner[9]), Brunacci[10]); Speichel aus der Fistel des Ohrspeicheldrüsenganges: Zebrowski[11]), Smirnow[12]); durch Sondierung des Ohrspeicheldrüsenganges erlangter Speichel: Brunacci[13]), Brunacci und de Sanctis[14]), de Sanctis-Monaldi[15]), der letzte stellt die Anpassungsfähigkeit an die Art des Erregers in Abrede.]

---

[1]) Hamburger, C.: Vergleichende Untersuchung über die Einwirkung des Speichels, des Pankreas- und Darmsaftes sowie des Blutes auf Stärkekleister. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 60, S. 543. 1895.

[2]) Warfield, L. M.: A peptid-splitting ferment in the saliva. Bull. of the Johns Hopkins hosp. Bd. 20, S. 150. 1911.

[3]) Koelker, A. H.: Über ein dipeptid- und tripeptidspaltendes Enzym des Speichels. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 76, S. 27. 1911.

[4]) Schless: Über die Fermente des Speichels, mit besonderer Berücksichtigung des proteolytischen Leukocytenferments. Fortschr. d. Med. 1913, H. 10, S. 253.

[5]) Smiethies, F.: The glycyltryptophan (peptid) splitting agent of human saliva. Arch. of internal med. Bd. 10, S. 522. 1912.

[6]) Jacque, J. L. u. E. T. Woodyatt: Arch. of internal med. Bd. 12, S. 560. 1912.

[7]) Malloizel, L.: Sur la sécrétion salivaire de la gl. sousmaxillaire du chien. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 4, S. 646. 1902.

[8]) Zebrowski: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 110, S. 105. 1905.

[9]) Tezner, E.: Variations physiologiques de la composition de la salive. Arch. internat. de physiol. Bd. 2, S. 153. 1904—1905.

[10]) Brunacci, B.: Sulla variazioni fisiologiche della pressione osmotica della saliva umana in rapporto a quelle del suo potere diastatico. Arch. di fisiol. Bd. 6, S. 153. 1908—1909.

[11]) Zebrowski: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 110, S. 105. 1905.

[12]) Smirnow, A. J.: Die Sekretion der Ohrspeicheldrüse beim Menschen. Kubanski nautschno-medizinski westnik 1921, Nr. 2—3.

[13]) Brunacci, B.: Sulla funzione secretoria della parotida nell' uomo. Nota I. Influenza della qualita della stimoli sulle proprieta fisico-chimica della saliva parotidea. Arch. di fisiol. Bd. 8, S. 421. 1909—1910.

[14]) Brunacci, B. u. T. de Sanctis: Sulla funzione secretoria della parotide nell' uomo. Nota II. Influenza inibitrice dell' attivita psichica sulla quantita e qualita della saliva secreta. Arch. di fisiol. Bd. 12, S. 441. 1914.

[15]) Sanctis-Monaldi, T. de: Azione di alkuni stimoli gustativi sulla velocita di secretione e sul potere amilolitico della saliva parotidea umana. Arch. di fisiol. Bd. 17—18, S. 167. 1919—1920.

Die Anpassungsfähigkeit an die Art des Erregers.

Die so heißumstrittene Frage über die Anpassungsfähigkeit der Arbeit der Speicheldrüsen an die Art des Erregers muß, abgesehen von einigen erwähnten Abweichungen, in positivem Sinne entschieden werden. Vor allem bezieht sich dies auf die physikalischen Eigenschaften des Speichels (dickflüssiger „Schmier"-Speichel beim Essen und dünnflüssiger „ausspülender" Speichel beim Hineingeraten verweigerter Substanzen in den Mund). Andererseits ist die Alkalität des Speichels, d. h. seine Säure- und Alkalikapazität, als wichtiger Faktor bei der Unschädlichmachung der in die Mundhöhle gelangenden Säure- und Alkalilösungen anzusehen. So beobachtete Smirnitskaja[1]), daß beim Hunde das Säurebindungsvermögen des Speichels der gemischten Drüsen $1^1/_2$—2mal so gering ist als das seiner Ohrspeicheldrüse. Die größte Säurekapazität besitzt der bei Einführung von Säure in den Mund eines Hundes zum Ausfluß gelangende Speichel. Dieser Umstand ist zweifellos als äußerst günstig anzusehen, da er die Schleimhaut der Mundhöhle vor der zerstörenden Wirkung der Säure schützt.

Eine erhebliche Meinungsverschiedenheit besteht über die Frage der *Adaptation des diastatischen Ferments des Speichels an die Diät.* Während Neilson und Terry[2]), Neilson und Lewis[3]) behaupten, daß ein andauerndes Füttern mit Kohlenhydraten den Gehalt des diastatischen Ferments im Speichel des Hundes und des Menschen erhöht, vertreten Mendel[4]), Mendel und Underhill[5]) Garrey[6]), Mendel, Chapman und Blood[7]) die entgegengesetzte Ansicht. Zweifellos haben Neilson und Terry ihre ersten Versuche an einem sehr wenig geeigneten Objekte, d. h. einem Hunde, vorgenommen. Die amylolytische Wirkung des Speichels des Hundes ist so schwach, daß das Vorhandensein von Amylase im Speichel überhaupt in Zweifel gezogen wird. Nichtsdestoweniger verdient die Frage Beachtung, da spätere Untersuchungen von Simon[8]) und Evans[9]) eine Erhöhung der diastatischen Kapazität des Speichels des Menschen im Verlauf von 2—3 Stunden nach Aufnahme von gemischter Nahrung oder von Kohlenhydraten, jedoch nicht von Eiweißsubstanzen ergeben haben.

Zentrifugale Nerven der Speicheldrüsen.

Die sekretorische Reaktion der Speicheldrüsen auf die verschiedenen in die Mundhöhle eingeführten Substanzen trägt einen deutlich ausgesprochenen neuroreflektorischen Charakter. Dasselbe muß auch für die durch den Anblick, Geruch usw. von eßbaren oder verweigerten Substanzen hervorgerufene Speichelsekretion gesagt werden. Sie stellt eine verkleinerte Kopie der durch direkte Berührung der Substanz mit der Schleimhaut der Mundhöhle hervorgerufenen

[1]) Smirnitskaja, M. A.: Über die Alkalität des Speichels bei verschiedenen Erregern der Speichelsekretion. Russkij wratsch 1917, S. 507.

[2]) Neilson, C. H. u. Terry: The adaption of the salivary secretion to diet. Americ. journ. of physiol. Bd. 15, S. 406. 1905.

[3]) Neilson, C. H. u. D. H. Lewis: The effect of diet on the amylolitic power of saliva. Journ. of biol. chem. Bd. 4, S. 501. 1908.

[4]) Mendel, L. B.: Americ. journ. of the med. sciences, Oktober 1909.

[5]) Mendel, L. B. u. F. P. Underhill: Is the saliva of the dog amylolitic? Journ. of biol. chem. Bd. 3, S. 135. 1907.

[6]) Garrey: Journ. of biol. chem. Bd. 3, S. 40. 1907.

[7]) Mendel, Chapman u. Blood: Med. rec. Bd. 78, S. 349. 1910.

[8]) Simon, L. G.: L'activité diastatique de la salive mixte chez l'homme normal et au cours de maladies. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 9, S. 261. 1907.

[9]) Lovath-Evans, C.: Der Einfluß der Nahrung auf den Amylasegehalt des menschlichen Speichels. Biochem. Zeitschr. Bd. 48, S. 432. 1913.

Absonderung dar [Wulfson[1]), Sellheim[2]); analoge Daten für den Menschen finden sich bei Smirnow[3])].

Die großen Speicheldrüsen erhalten ihre zentrifugalen Nerven aus zwei Quellen: dem parasympathischen und dem sympathischen Nervensystem. Die Gl. submaxillaris und Gl. sublingualis werden mit sekretorischen Fasern durch die Chorda tympani[4]) vom N. facialis[5]) versehen. Die Unterbrechung der Fasern der Ch. tympani erfolgt in dem in der Nähe der Drüsen (Gl. submaxillaris und Gl. sublingualis) gelegenen Knoten. Die präganglionären Fasern der Chorda tympani sind markhaltig. Die feinen postganglionären Fasern, die von den Ganglien in die Drüsen eindringen, sind marklos. Dieser Nerv führt die gefäßerweiternden Fasern den genannten Drüsen zu. Die präganglionären sympathischen Fasern für diese Drüsen nehmen ihren Anfang im Rückenmark von der 2.–6. Thorakalwurzel[6]) und gelangen durch die Ansa Vieussenii und den sympathischen Halsnerv bis zum Ganglion cervicale superius. Hier beginnen die postganglionären Fasern, die mit den Gefäßen zur Gl. submaxillaris und Gl. sublingualis ihren Weg nehmen.

Die sekretorischen und gefäßerweiternden Fasern für die Gl. parotis des Hundes nehmen ihren Ausgang vom 9. Hirnnerven[7]). Die präganglionären Fasern verlaufen durch die Paukenhöhle in dem N. Jacobsonii und erreichen dann durch den N. petrosus superficialis minor das Ganglion oticum. Die postganglionären Fasern werden der Drüse in dem R. auriculo-temporalis und trigemini[8]) zugeführt. Die Ohrspeicheldrüse erhält ihre sympathischen Fasern aus derselben Quelle wie die gemischten Drüsen.

Parasympathische sekretorische Nerven.

Bei elektrischer, mechanischer oder chemischer Reizung des peripheren Endes irgendeines parasympathischen sekretorischen Nerven tritt Speichelabsonderung ein. Die Absonderung setzt sich zusammen aus der latenten Periode, der Periode der zunehmenden Sekretion, der Periode der abnehmenden Sekretion und der Nachwirkung [Heidenhain[9])]. Unlängst hat Gesell[10]) mit besserer Methodik dargetan, daß bei dauernder Reizung der Chorda tympani Verstärkungen und Abschwächungen der Sekretion eintreten, die mit Veränderungen des venösen Blutabflusses und Schwankungen der elektrischen Erscheinungen zusammenfallen.

Über den Einfluß der parasympathischen sekretorischen Nerven auf die Speicheldrüsen wurden folgende Sätze aufgestellt:

1. Bei Erhöhung des Nervenreizes nimmt die Speichelabsonderung zu und umgekehrt.

[1]) Wulfson: Dissert. St. Petersburg 1898.

[2]) Sellheim: Dissert. St. Petersburg 1904.

[3]) Smirnow: Kubanskij nauchno-medicinskij westnik 1921, Nr. 3—4.

[4]) Ludwig, C.: Neue Versuche über die Beihilfe der Nerven zur Speichelabsonderung. Zeitschr. f. rat. Med. N. F. Bd. 1, S. 255. 1851.

[5]) Bernard, Cl.: Leçons sur la physiologie et la pathologie du système nerveux Bd. 2, S. 140ff. 1858. — Eckhard, C.: Über die Unterschiede des Trigeminus- und Sympathicusspeichels der Unterkieferdrüse des Hundes. Eckhards Beiträge Bd. 2, S. 213. 1860.

[6]) Langley, J. N.: Schäffer's Textbook of Physiology Bd. I, S. 475. 1898.

[7]) Loeb, L.: Über die Sekretionsnerven der Parotis und über Salivation nach Verletzung des Bodens des 4. Ventrikels. Eckhards Beiträge Bd. 5, S. 1. 1870.

[8]) Langley, J.: Schaeffers Textbook of Physiology Bd. I, S. 482. 1896.

[9]) Heidenhain, R.: Beiträge zur Lehre von der Speichelabsonderung. Studien d. physiol. Inst. zu Breslau 1868, H. 4, S. 115.

[10]) Gesell, R.: Studies on the submaxillary gland. III. Americ. journ. of physiol. Bd. 47, S. 438. 1918–1919.

2. Bei dauernder Reizung des Nerven sinkt der Gehalt an organischen Substanzen im Speichel. Der Gehalt an Salzen im Speichel ändert sich fast gar nicht [Becker und Ludwig[1])].

3. Entsprechend einer Verstärkung oder Abschwächung des Nervenreizes erhöht oder verringert sich der Gehalt an mineralischen Bestandteilen im Speichel [Heidenhain[2])].

4. Letztere Regel ist bis zu einem gewissen Grade auch auf die Zunahme organischer Substanzen im Speichel anwendbar, jedoch nur dann, wenn die Drüse nicht durch vorhergegangene Reizung ermüdet ist. Andernfalls tritt keine Erhöhung des Gehalts an organischen Substanzen im Speichel in Verbindung mit einer Verstärkung des Reizes ein [Heidenhain[2])].

5. Bei Abschwächung des Nervenreizes bleibt der Gehalt an organischen Substanzen noch einige Zeit erhöht [Heidenhain[2])].

Sympathische sekretorische Nerven.

Bei Reizung des sympathischen Halsnerven gelangt aus der Unterkiefer drüse des Hundes eine spärliche Menge eines an organischen Substanzen überaus reichen Speichels zur Absonderung. Die Ohrspeicheldrüse des Hundes reagiert auf einen Reiz des sympathischen Nerven nicht mit einer wahrnehmbaren Sekretion. Jedoch sind die Drüsengänge von dem Sekret erweitert, und die Drüsenzellen haben das Aussehen arbeitender Zellen [Czermak[3]), Heidenhain[4])]. Der sympathische Speichel der Unterkieferdrüse sondert sich bei der Katze in verhältnismäßig bedeutenderen Mengen ab als beim Hunde. Er ist ärmer an organischen Substanzen als der Chordaspeichel [Langley[5])].

Die Besonderheiten der Speichelsekretion bei Reizung des sympathischen Nerven haben zu wiederholten Malen Zweifel an der wirklich sekretorischen Natur dieses Nerven aufkommen lassen. Mathews[6]) schreibt der Teilnahme der Gänge an der sympathischen Sekretion eine große Bedeutung zu. Anrep[7]) führt die sog. „augmented secretion" – eine erhöhte Wirkung des sympathischen Nerven nach Reizung des parasympathischen Nerven [Bradford[8]), Langley[9])] – auf ein Herauspressen des Speichels durch die Gänge zurück, die sich unter dem Einfluß einer Reizung des sympathischen Nerven zusammenziehen. Allerdings hat Goldenberg[10]) an der Unterkieferdrüse einer Katze den Beweis dafür erbracht, daß der Reiz eines beliebigen sekretorischen Nerven offensichtlich die

[1]) Becker, C. u. E. Ludwig: Mitteilung eines Gesetzes, welches die chemische Zusammensetzung des Unterkieferspeichels beim Hunde bestimmt. Zeitschr. f. rat. Med. N. F. Bd. 1, S. 278. 1851.

[2]) Heidenhain, R.: Über sekretorische und trophische Drüsennerven. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 17, S. 1. 1878.

[3]) Czermak, J.: Beiträge zur Kenntnis der Beihilfe der Nerven zur Speichelsekretion. Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss., Wien Bd. 26, S. 3. 1857.

[4]) Heidenhain: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 17, S. 1. 1878.

[5]) Langley, J. N.: On the Physiology of the salivary secretion. Part I. Journ. of physiol. Bd. 1, S. 96. 1878.

[6]) Mathews, A. P.: Ann. of New-York academy of science 1898, S. 293.

[7]) Anrep, G. V.: Observations on augmented salivary secretion. Journ. of physiol. Bd. 56, S. 263. 1922.

[8]) Bradford, J. R.: Some points in the physiology of gland nervs. Journ. of physiol. Bd. 9, S. 287. 1888.

[9]) Langley, J. N.: On the physiology of the salivary secretion. Part V. Journ. of physiol. Bd. 10, S. 291. 1889.

[10]) Goldenberg, E. E.: The mutual influence of secretary stimuli in the submaxillary gland of the cat. Journ. of physiol. Bd. 58, S. 267. 1924.

Erregbarkeit des nervösen Drüsenapparates an sich erhöht. Nichtsdestoweniger sind neue Untersuchungen erforderlich, die insonderheit die Rolle der sekretorischen und muskulären Elemente der Drüse in der Erscheinung der „augmented secretion" aufklären.

Die Verbindung eines Reizes des sympathischen Nerven mit einem Reiz des parasympathischen Nerven erhöht den Gehalt an organischen Substanzen im Speichel der Unterkiefer- und Ohrspeicheldrüse eines Hundes [Eckhard[1]), Heidenhain[2])]. Heidenhain[2]) sah in dieser Erscheinung das Resultat des „trophischen" Einflusses des sympathischen Nerven, Carlson und McLean[3]) sind geneigt, die Anhäufung organischer Substanzen im Speichel in diesem Fall auf eine Verarmung des Drüsengewebes an Blut und Sauerstoff infolge Verengerung der Drüsengefäße zurückzuführen.

Erhalten nun ein und dieselben Zellen der Speicheldrüsen die Innervation aus parasympathischer und sympathischer Quelle oder sind in den Drüsen Zellengruppen vorhanden, die nur durch den einen oder anderen Nerven innerviert werden? Heidenhain[4]) hat schon längst den Beweis erbracht, daß dauernde Reizung des einen Nerven die die Zusammensetzung des bei Reizung des anderen Nerven zur Absonderung gelangenden Speichels stets im Sinne einer Verarmung des Sekrets an organischen Substanzen beeinflußt. Seiner Meinung nach spricht dies dafür, daß beide Nervenarten ein und dieselben Drüsenelemente zur Tätigkeit anregen. Jedoch neigen Langley[5]) und Gaskell[6]) zu der Annahme, daß der parasympathische und der sympathische Nerv in verschiedenen Zellengruppen endigen.

Zentripetale Nerven der Speicheldrüsen.

Hier müssen in erster Linie folgende, sich in der Mundhöhle verzweigende Nerven genannt werden: 1. N. glossopharyngeus und N. lingualis (vom 3. Ast des 5. Paares); 2. R. pharyngeus superior n. vagi; 3. andere zentripetale Verzweigungen des N. trigeminus [Cl. Bernard[7]), Schiff[8]), Snarski[9]), Heymann[10])]. Außerdem wird die Speichelsekretion bei Reizung der Endigungen der sich in der Nasenhöhle verzweigenden Äste des N. trigeminus reflektorisch angeregt [Snarski[9])].

Eine doppelseitige Durchtrennung des N. glossopharyngeus und N. lingualis beim Hunde führt dazu, daß die verschiedenen, auf die Zungenoberfläche einwirkenden chemischen Erreger nunmehr eine Speichelsekretion nicht hervorrufen. Dagegen hat die Einführung verschiedener Substanzen in die Mundhöhle und ihr Verschlucktwerden eine reflektorische Speichelabsonderung im Gefolge. Offenbar üben die Erreger in diesem Falle durch Vermittlung anderer unversehrt gebliebener zentripetaler Nerven, von denen oben die Rede war, ihre Wirkung

[1]) Eckhard, C.: Über die Unterschiede des Trigeminus- und Sympathicusspeichels der Unterkieferdrüse des Hundes. Eckhards Beiträge Bd. 2, S. 205. 1860.

[2]) Heidenhain: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 14, S. 1. 1878.

[3]) Carlson, A. J. u. F. C. McLean: Further studies on the relation of the oxygen supply of the salivary glands to the composition of the saliva. Americ. journ. of physiol. Bd. 20, S. 457. 1907—1908.

[4]) Heidenhain: Studien d. physiol. Inst. zu Breslau 1868, H. 4, S. 71.

[5]) Langley: Schaeffers Textbook of Physiology Bd. I, S. 507. 1898. Journ. of physiol. Bd. 10, S. 328; Bd. 11, S. 153.

[6]) Gaskell, W. H.: The involuntary nervious system. S. 125. London 1920.

[7]) Bernard, Cl.: Leçons de physiologie expérimentale. Bd. II, S. 75ff. 1855.

[8]) Schiff, M.: Leçons sur la physiologie de la digestion. Bd. I, S. 90ff. 1867.

[9]) Snarski, A. T.: Analyse der normalen Bedingungen der Speicheldrüsentätigkeit beim Hunde. Dissert. St. Petersburg 1901.

[10]) Heymann: Dissert. St. Petersburg 1904.

aus. Überdies spielen hier auch die bedingten Reflexe eine wichtige Rolle [Sellheim[1]), Malloizel[2])].

Heymann[3]) gelang der Nachweis, daß in der Schleimhaut der Mundhöhle eines Hundes Nervenendigungen zerstreut liegen, deren mechanische, chemische und thermische Reizung eine Speichelabsonderung hervorruft. Allem Anschein nach sind für jede Art der Erreger spezielle Endigungen vorhanden.

Abgesehen von den zentripetalen Nerven der Mundhöhle ruft eine Reizung der zentralen Endigungen einer ganzen Reihe anderer Nerven eine Sekretion von Speichel hervor. So ergab sich eine reflektorische Absonderung bei Reizung der Nn. ischiadicus, ulnaris, auricularis, vagus u. a.[4]).

Der Reflex von sämtlichen zentripetalen Nerven auf die Speicheldrüsen wird nur durch Vermittlung der parasympathischen Nerven übertragen. Eine Durchschneidung des parasympathischen Nerven bei Intaktheit des sympathischen hebt den Reflex auf. Jedoch ist bei Unversehrtheit des sympathischen Nerven das Sekret der Unterkieferdrüse reicher an organischen Substanzen als bei Übertragung des reflektorischen Reizes nur durch die Chorda tympani [Heidenhain[5])].

Ostrogorski[6]) vermochte an einer Katze eine reflektorische Speichelsekretion aus der pilocarpinisierten Unterkieferdrüse bei Reizung des N. ischiadicus nicht nur nach Durchschneidung der Chorda tympani, sondern auch nach Durchtrennung des N. sympathicus zu erzielen.

Florovsky[7]) stellte fest, daß die Verstärkung der Pilocarpinsekretion im gegebenen Falle von einer reflektorischen Verstärkung der Adrenalinsekretion abhängt. Gley und Quinquand[8]) stellten die Richtigkeit dieser Beobachtung (hinsichtlich des Hundes, jedoch nicht hinsichtlich der Katze) in Abrede; Baschmakoff[9]) dagegen bestätigte sie.

Die Zentren der Speichelsekretion.

Eine Reizung und Verletzung bestimmter Teile des Bodens des 4. Ventrikels ruft eine Absonderung aus den Speicheldrüsen hervor [Cl. Bernard[10]), Eckhard[11]), Loeb[12]), Grützner und Chtapowski[13])]. Die letzteren beiden Autoren

[1]) Sellheim: Dissert. St. Petersburg 1901.

[2]) Malloizel, L.: Sécrétion sous-maxillaire chez le chien à fistule permanente après la section des nerfs gustatifs. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 56, S. 1022. 1904. — Malloizel, L.: Sécrétion sous-maxillaire du chien après la section des nerfs gustatifs. Ebenda Bd. 56, S. 1024. 1904.

[3]) Heymann: Dissert. St. Petersburg 1904.

[4]) Literatur s. Babkin: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. 1914.

[5]) Heidenhain: Hermanns Handbuch der Physiologie Bd. V, T. 1. 1883.

[6]) Ostrogorski, S. A.: Ein unaufgeklärter Punkt in der Innervation der Speicheldrüsen. Dissert. St. Petersburg 1894.

[7]) Florovsky, G.: On the mechanism of reflex salivary secretion. Bull. de l'acad. des sciences Petrograd 1917, S. 119.

[8]) Gley, E., u. A. Quinquand: Persistance, après la surrénalectomie double, du reflexe salivaire causé par l'excitation du nerve sciatique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 84, S. 706. 1921.

[9]) Baschmakoff, W. J.: Die reflektorische Absonderung des Speichels aus einer Drüse mit durchschnittenen sekretorischen Nerven. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 200, S. 379. 1923.

[10]) Bernard, Cl.: Leçons de physiologie expérimentale. Bd. II, S. 80. Paris 1856.

[11]) Eckhard, C.: Untersuchungen neben Hydrurie. Eckhards Beiträge Bd. 4, S. 191. 1869.

[12]) Loeb, L.: Über die Sekretionsnerven der Parotis und über Salivation nach Verletzung des Bodens des 4. Ventrikels. Eckhards Beiträge Bd. 5, S. 1. 1870.

[13]) Grützner u. Chtapowski: Beiträge zur Physiologie der Speichelsekretion. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 7, S. 522. 1873.

haben gezeigt, daß die Sekretion aus der Unterkieferdrüse in diesem Falle, wenngleich in verringertem Maßstabe, auch nach Durchschneidung der Chorda tympani fortdauert. Eine Durchtrennung des sympathischen Nerven bringt sie zum Stillstand.

Die anatomischen Untersuchungen von KOHNSTAMM[1]) und die noch genaueren Forschungen von YAGITA und HAYAMA[2]) sowie YAGITA[3]) haben gezeigt, daß nach Durchschneidung der Chorda tympani und des N. Jacobsonii hauptsächlich auf derselben Seite des verlängerten Markes eine Chromatolyse der in der Formatio reticularis zwischen dem DEITERSschen Kern und dem Nucleus facialis gelegenen Zellen vor sich geht. Die Zellen des Nucleus parotideus bilden die caudale Verlängerung des Nucleus submaxillaris. MILLER[4]) bestätigte experimentell diese anatomischen Befunde.

Ein anderer Beweis dafür, daß sich die Zentren für die Speichelsekretion nicht bis oberhalb des verlängerten Markes ausdehnen, ist der Befund, daß ein Querschnitt durch die Pons das Zustandekommen einer reflektorischen Speichelsekretion nicht verhindert [HEIDENHAIN[5])].

Das Vorhandensein selbständiger Rindenzentren für die Speichelsekretion wird zur Zeit vom Laboratorium von PAWLOW in Abrede gestellt[6]). Indes ist natürlich das Vorhandensein einer Hirnrinde eine der unerläßlichen Voraussetzungen für das Zustandekommen „bedingter Speichelreflexe".

Die die Arbeit der Speicheldrüsen bestimmenden Bedingungen.

Um eine richtige Vorstellung von der Tätigkeit der Verdauungs- und speziell der Speicheldrüsen zu bekommen, muß man folgende, ihre Tätigkeit bestimmenden Faktoren in Betracht ziehen: 1. die Wirkung der Nerven; 2. die hormonalen Einflüsse; 3. die Bedingungen des Blutumlaufs in der Drüse; 4. die Teilnahme der zur Struktur der Drüse selbst gehörenden Muskelelemente an der Saftabsonderung, sowie derjenigen Muskelelemente, welche den die Drüse umgebenden Teilen des Verdauungskanals angehören; 5. die Bedeutung der Veränderungen in der Zusammensetzung des „Milieu interne" des Organismus. Diese Bedingungen haben eine verschiedenartige Bedeutung für die verschiedenen Drüsen.

Doppelte Innervation der Speicheldrüsen.

Die Bedeutung der doppelten sekretorischen Innervation der Speicheldrüsen hat bis auf den heutigen Tag keine völlige Aufklärung gefunden. HEIDENHAIN[7]) entwickelte die Theorie von den sekretorischen und trophischen Fasern. Die einen erregen die Absonderung hauptsächlich von Wasser und Salzen, die anderen die der organischen Substanzen des Speichels. Die parasympathischen, speichelsekretorischen Nerven enthalten viele Fasern der ersteren und wenig Fasern der zweiten Art. Im sympathischen Nerven verhält es sich gerade umgekehrt. Von diesem Gesichtspunkt aus lassen sich alle Fälle der Speichelsekretion

[1]) KOHNSTAMM, O.: Der Nucleus salivatorius chordae tympani. Neurol. Zentralbl. Bd. 21, S. 848. 1902; Journ. f. Psychol. u. Neurol. Bd. 8, S. 190. 1907.

[2]) YAGITA, K., u. S. HAYAMA: Über das Speichelsekretionszentrum. Neurol. Zentralbl. Bd. 28, S. 738. 1909.

[3]) YAGITA, K.: Untersuchungen über das Speichelzentrum. Anat. Anz. Bd. 35, S. 70. 1910.

[4]) MILLER: Quart. journ. of exp. physiol. Bd. 6, S. 58. 1913.

[5]) HEIDENHAIN: Hermanns Handbuch der Physiologie Bd. V, T. 1, S. 81. 1883.

[6]) Literatur s. BABKIN: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. Berlin 1914.

[7]) HEIDENHAIN: Studien d. physiol. Inst. zu Breslau 1868. H. 4, S. 1; Hermanns Handb. d. Physiol. Bd. V, T. 1. 1883.

leicht erklären. Jedoch haben Langley und Fletcher[1]) sowie Carlson, Greer und Becht[2]) den Hauptbeweis für die Heidenhainsche Theorie, nämlich daß das Hervorbringen einer größeren Menge organischer Substanzen durch die Drüse nicht mit einer Blutanfüllung der Drüsengefäße in Verbindung steht, ins Wanken gebracht. Bei ihren Versuchen führte eine Beschränkung des Blutumlaufs in der sezernierenden Drüse zu einer Anhäufung organischer Substanzen im Speichel. Und da eine Reizung des sympathischen Nerven nicht nur die Sekretion anregt, sondern auch zu einer Verengerung der Drüsengefäße führt, so läßt sich der „trophische" Einfluß dieses Nerven auf die gleichzeitig vor sich gehenden Gefäßveränderungen zurückführen. Dann muß man annehmen, daß es nur eine Art sekretorischer Fasern gibt [Langley[3])]. Der vorzugsweise trophische Einfluß des sympathischen Nerven findet auch durch die Versuche mit Entfernung des oberen sympathischen Halsganglion keine Bestätigung. Sowohl die sekretorische Tätigkeit der gemischten Drüsen und der Ohrspeicheldrüse des Hundes [Henri und Malloizel[4]), Babkin[5])] wie auch die Vorgänge der Rekonstruktion in der Gl. submaxillaris [Anrep und Khan[6])] werden hiervon in keinerlei Weise in Mitleidenschaft gezogen.

Indes fand die Abhängigkeit der Anhäufung organischer Substanzen im Speichel von einer Beschränkung des Blutumlaufs in der Drüse (Langley) bei normaler Speichelsekretion keine Bestätigung. Bei einem Hunde mit chronischen Fisteln der gemischten Drüsen gelangte beim Genuß von Fleischpulver ein an organischen Substanzen fast fünfmal reichhaltigerer Speichel zur Absonderung als bei Einführung einer $^1/_4$proz. HCl-Lösung in die Mundhöhle. Der Gehalt an Salzen im Speichel und der Blutumlauf durch die Drüsengefäße waren dagegen in dem einen wie in dem anderen Falle gleich [Babkin[7])]. Man könnte meinen, daß in diesem Falle durch ein und dieselbe Nervenfaser qualitativ verschiedene Impulse den Drüsenelementen zugeleitet werden [Babkin[7])]. Andererseits liegt die Annahme nahe, daß während der reflektorischen Speichelabsonderung das sekretorische und vasomotorische Zentrum oder selbst die verschiedenen Teile des sekretorischen Zentrums nicht in gleichem Maße angeregt werden [Langley[8])]. Trotzdem ist die Teilnahme der sympathischen Nerven an der Sekretion der organischen Substanzen des Speichels nicht klar. Daß es sich hier um einen sehr komplizierten Fall handelt, zeigen die Versuche Stepanows[9]) an Hunden mit Dauerfisteln der Speicheldrüsen. Die speichelsekretorischen Reflexe weisen bei Einhalten gleichartiger Bedingungen eine ziemlich gleichbleibende Stärke

[1]) Langley, J., u. H. Fletcher: On the secretion of saliva, chiefly on the secretion of salts in it. Philosoph. transact. Bd. 180 B, S. 109. 1890.

[2]) Carlson, A. J., J. R. Greer u. F. C. Becht: The relation between the blood supply to the submaxillary gland and the charakter of the chorda and the sympathetic saliva in the dog and the cat. Americ. journ. of physiol. Bd. 20, S. 180. 1907—1908.

[3]) Langley: Schaeffers Textbook of Physiology Bd. I, S. 475—530. 1898.

[4]) Henri, V., u. L. Malloizel: Sécrétion de la glande sous-maxillaire après la résection du ganglion cervical supérieur du sympathique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 54, S. 760. 1902.

[5]) Babkin, B. P.: Die Arbeit der Speicheldrüsen beim Hunde nach Entfernung des Ganglion cervicale superior sympathici. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 149, S. 52. 1913.

[6]) Anrep, G. V., u. H. N. Khan: The metabolism of the salivary glands, V. Journ. of physiol. Bd. 58, S. 302. 1924.

[7]) Babkin, B. P.: Sekretorische und vasomotorische Erscheinungen in den Speicheldrüsen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 149, S. 497. 1913.

[8]) Langley, J. N.: Note on trophic secretory fibres to the salivary glands. Journ. of physiol. Bd. 50, S. 25. 1915—1916.

[9]) Stepanow, G. J.: Zur Charakteristik der Tätigkeit der Unterkieferdrüse. Journ. Russe de physiol. Bd. 3, S. 114. 1921.

auf. Aber eine Veränderung dieser Bedingungen, beispielsweise eine wiederholte Fütterung des Hundes, erhöht die Zähflüssigkeit des Speichels resp. den Gehalt an organischen Substanzen, während sie auf die Menge des Speichels fast keinen Einfluß ausübt. Mithin treten trophische Einflüsse bereits bei unbedeutenden Veränderungen der Bedingungen der Drüsentätigkeit in die Erscheinung.

Kürzlich hat Pawlow[1]) dem Gedanken Raum gegeben, daß jedes Organ sich unter dreifacher Nervenkontrolle befindet, nämlich unter der Kontrolle der 1. *funktionellen Nerven*, die seine Tätigkeit hervorrufen oder unterbrechen (Muskelkontraktion, Drüsensekretion usw.); 2. *Gefäßnerven*, die durch Verstärkung oder Verringerung des Blutzustroms zum Organ die Zufuhr der chemischen Materialien und die Entfernung der Abfälle im groben regulieren, und 3. *trophischen Nerven*, die im Interesse des Organismus als Ganzes das genaue Maß der definitiven Utilisation dieses Materials durch jedes Organ bestimmen. Das Vorhandensein einer solchen dreifachen Kontrolle hält Pawlow am Herzen für erwiesen.

Wie wir soeben gesehen haben, unterliegt der „trophische" Einfluß der Nerven der Speicheldrüsen einem erneuten Studium. Jedoch haben wir einige Hinweise hinsichtlich der „funktionellen" Bedeutung der verschiedenen sekretorischen Nerven der Speicheldrüsen.

Wie bereits oben erwähnt, läßt sich eine reflektorische Speichelsekretion nur in dem Falle wahrnehmen, daß die parasympathischen Nerven der Speicheldrüsen intakt sind. Durch die sympathischen Nerven wird ein Reflex nicht vermittelt. Versetzt man jedoch auf irgendeine Weise die Drüse in einen aktiven Zustand, so übt der sympathische Nerv seinen sekretorischen Effekt aus. So beobachtete Maevsky[2]) an einem Hunde mit chronischen Fisteln der Speicheldrüsen und durchschnittener Chorda tympani eine auffallende Zunahme der Pilocarpinsekretion bei Genuß von Fleischpulver durch das Tier oder Einführung einer HCl-Lösung in die Mundhöhle. Nach Durchtrennung des sympathischen Nerven am Halse blieb dieser Reflex endgültig aus. Nach Maevskys Ansicht fehlt es an ausreichenden Unterlagen für die Annahme, daß dies eine Erscheinung vasomotorischen Ursprungs darstellt oder auf die contractile Tätigkeit der durch den sympathischen Nerven innervierten Gänge zurückzuführen ist. Ferner ergab sich, daß jegliche Steigerung der Erregbarkeit der Drüse den Eintritt der Wirkung des sympathischen Nerven oder des sympathischen Giftes begünstigt. Florovsky[3]) beobachtete eine ungewöhnliche Steigerung der Adrenalinwirkung an einer denervierten, pilocarpinisierten Drüse einer Katze. Maevsky[4]) stellte fest, daß die der parasympathischen Innervation beraubte und sich im Zustand „paralytischer Sekretion" befindende Unterkieferdrüse einer Katze auf Asphyxie und Adrenalin mit einer stärkeren Speichelsekretion reagiert als die normale Drüse. Die Reizschwelle für die Erregung des sympathischen Nerven der „paralytischen" Drüse ist niedriger als die Reizschwelle bei normaler Drüse, während die Nachwirkung einer Reizung des sympathischen Nerven in vielen Fällen bedeutend länger ist. Endlich beobachteten Krontowski und Maevsky[5]) eine sensibilisierende Wirkung durch intravenöse Injektion einer Emulsion aus frischer Schilddrüse oder Thyreoidintabletten an der Unterkieferdrüse einer

[1]) Pawlow, J. P.: Über trophische Innervation. Jubil.-Bd. zu Ehren A. A. Netschajews, Petrograd 1920, S. 1.

[2]) Maevsky, W. E.: The sympathetic innervation and the process of normal salivary secretion. Journ. of physiol. Bd. 57, S. 307. 1923.

[3]) Florovsky: Bull. de l'acad. des sciences, Petrograd 1917, S. 119.

[4]) Siehe Babkin: The synergetic action of the sympathetic and parasympathetic secretory fibres of the salivary glands. Quart. journ. of exp. physiol. Suppl.-Bd. 47. 1923.

[5]) Krontowski, A. A., u. W. E. Maevsky: Zur Lehre vom sensibilisierenden Einfluß des Hormons der Schilddrüse. Vratschebnoe delo 1921, Nr. 11—15.

Katze. Diese an sich unwirksamen Präparate erhöhten die sekretorische Wirkung der Chorda tympani, des sympathischen Nerven und des Adrenalins. In vielen Fällen war dieser Effekt unabhängig von einer gleichzeitig vor sich gehenden Steigerung des Blutdrucks oder Zunahme des Blutstroms durch die Drüsengefäße. Ponirowski[1]) bestätigte bis zu einem gewissen Grade diese Daten an Hunden mit permanenten Fisteln der Speicheldrüsen. Eine intravenöse (aber nicht subcutane) Injektion von Adrenalin ruft eine Speichelabsonderung, besonders aus den gemischten Drüsen hervor. Eine intravenöse Thyreoidininjektion hat eine Speichelsekretion nicht zur Folge. Jedoch ergibt eine nachfolgende Einführung von Adrenalin in das Blut oder Fütterung des Tieres einen größeren sekretorischen Effekt (aus den gemischten Drüsen, aber nicht aus der Ohrspeicheldrüse). Auf die Pilocarpinsekretion hat Thyreoidin keinen Einfluß. Die Rolle der Blutgefäße wurde bei den Versuchen Ponirowskis unberücksichtigt gelassen. Die Versuche mit Sensibilisierung der Speicheldrüsen durch Thyreoidin verdienen um so mehr Interesse und Wiederholung, als gegenwärtig eine Zunahme der Wirkung des N. vagus [Dryerre[2])] und des Adrenalins [Dryerre[3])] unter dem Einfluß von Schilddrüsenextrakt und Thyroxin in Abrede gestellt wird.

Somit müssen für die Wirkung der insbesondere vom sympathischen Nervensystem ausgehenden sekretorischen Nerven in der Drüse geeignete Bedingungen geschaffen werden. Die gemeinsame Wirkung beider Nerven ist die Voraussetzung für das Zustandekommen eines maximalen Effekts durch jeden einzelnen von ihnen.

Der Mechanismus der Sekretionssteigerung.

Allerdings ist der feinere Mechanismus der steigernden Wirkung eines vorgehenden Drüsenreizes sowohl im Falle der „erhöhten Sekretion" (siehe oben) als auch bei Einwirkung anderer Erreger nicht klar. Augenblicklich läßt sich noch nicht sagen, ob die beobachtete Steigerung der Wirkung dieses oder jenes Agens von einer Erhöhung der Erregbarkeit der glandulären und nervösen Elemente der Drüse selbst abhängt, oder ob es die Folge der Aktivierung einer größeren Anzahl sekretorischer Zellen ist, oder endlich ob sie auf eine gleichzeitig vor sich gehende Tätigkeit der muskulösen Elemente der Gänge zurückzuführen ist. Doch fehlt es offenbar an genügenden Unterlagen, diese „Sensibilisation" der Drüse einer stärkeren Durchblutung zuzuschreiben. So erhielt Langley[4]) bei kombinierter Reizung der Chorda tympani und des sympathischen Nerven einen erhöhten sekretorischen Effekt. v. Frey[5]) beobachtete bei kombiniertem Nervenreiz einen geringeren Blutabfluß aus der Drüse als bei Reizung der Chorda tympani und einen größeren als bei Ruhezustand der Drüse. Gesell[6]) erzielte unter analogen Bedingungen eine Kombination dieser Effekte: eine Zunahme der Sekretion und einen geringeren Blutabfluß als bei Reizung der Chorda tym-

[1]) Ponirowski, N. G.: Das autonome Nervensystem und die Thyreoidal- und Parathyreoidaldrüse. Vratschebnoe delo 1924, S. 316.

[2]) Dryerre, H.: The action of thyreoid preparations upon the autonomic nerves. Quart. journ. of exp. physiol. Supp.-Bd. 110. 1923.

[3]) Dryerre, H.: The effect of thyreoid extract and thyroxin upon the response to adrenalin. Quart. journ. of exp. physiol. Bd. 14, S. 221. 1924.

[4]) Langley, J. N.: On the physiology of salivary secretion. Part I. Journ. of physiol. Bd. 1, S. 96. 1878; Part V. Bd. 10, S. 316. 1889.

[5]) v. Frey, M.: Über die Wirkungsweise der erschlaffenden Gefäßnerven. Arb. a. d. physiol. Anstalt zu Leipzig Bd. 11, S. 89. 1877.

[6]) Gesell, R.: Studies on the submaxillary gland, III. Americ. journ. of physiol. Bd. 47, S. 438. 1918—1919.

pani. Die Unabhängigkeit der „erhöhten" Sekretion von der Blutversorgung der Drüse wurde seinerzeit von LANGLEY[1]) ganz genau festgestellt.

Andererseits beobachtete SINELNIKOW[2]) an einem Hunde nach Durchschneidung des N. vago-sympathicus am Halse ein völliges Aussetzen des gefäßverengenden Effekts bei Reizung des peripheren Nervenendes am 3.—4. Tag. Der sekretorische Effekt erhielt sich fast bis zum 6. Tage. Die sekretorische Wirkung des Sympathicus trat sowohl bei dessen andauernder rhythmischer Reizung als auch bei Atropinisierung der Drüse in die Erscheinung. Doch besonders deutlich äußerte sie sich nach Reizung der Chorda tympani („erhöhte Sekretion"). Eine spezielle Untersuchung der Tätigkeit der Gänge resp. der Gangnerven nach Durchschneidung des N. vago-sympathicus wurde nicht vorgenommen. Dies ist um so mehr von Bedeutung, als bei der Katze [JURIST und BABINOVICH[3])] die Gefäß- und sekretorischen Fasern fast gleichzeitig 41—48 Stunden nach Durchtrennung des Halssympathicus degenerieren. In diesem Falle kann nicht nur die bei Reizung des sympathischen Nerven übliche Sekretion nicht wahrgenommen werden, sondern auch nach Reizung der Chorda tympani vermag man eine Wirkung des sympathischen Nerven nicht zu beobachten.

Somit bedarf die Frage einer weiteren Erforschung zur Aufklärung der Bedeutung jedes einzelnen der Faktoren, die die sekretorische Arbeit der Drüsen zu erhöhen imstande sind.

Die Hemmung der Speichelsekretion.

Für eine Hemmung der Speichelabsonderung sprechen recht zahlreiche Tatsachen [PAWLOW[4]), OSTROGORSKI[5]), JAPELLI[6]), DALE und LAIDLAW[7]), GESELL[8])]. Jedoch hat man zur Zeit keinen Grund, das Vorhandensein spezieller hemmender Nerven der Speicheldrüsen anzunehmen. Ebenso kann die Ansicht BRADFORDS[9]) und OWSJANITZKIS[10]) als erwiesen erachtet werden, daß die „paralytische Sekretion" der Speicheldrüsen von der Beseitigung der in der Norm durch die Chorda tympani der Drüse zugeführten hemmenden Einflüsse abhängt.

Sekretorische und vasomotorische Erscheinungen in den Speicheldrüsen.

Die durch die Speicheldrüse zur Absonderung gelangende Speichelmenge übersteigt um ein Vielfaches das Gewicht der Drüse. So sezerniert beispielsweise die 3,5—5 g wiegende Unterkieferdrüse des Hundes unter günstigen Bedingungen bis zu 200 ccm und mehr Speichel. Zweifellos wird diese Flüssigkeit den Blutgefäßen entnommen, die sich während der Tätigkeit der Drüse erweitern. Indes ist die Erweiterung der Drüsencapillaren und die Erhöhung des Blutdrucks in ihnen nicht als ein die Sekretion bedingender Faktor anzusehen. Es ist dies

[1]) LANGLEY: Journ. of physiol. Bd. 10, S. 291. 1889.

[2]) SINELNIKOW, E. J.: Über die sekretorische und vasomotorische sympathische Innervation der Unterkieferspeicheldrüse eines Hundes. Journ. Russe de physiol. Bd. 3, S. 97. 1921.

[3]) JURIST, P. M., u. B. A. RABINOVICH: Some peculiarities of the sympathetic innervation of the submaxillary gland of the cat. Journ. of physiol. Bd. 58, S. 274. 1924.

[4]) PAWLOW, J. P.: Über die reflektorische Hemmung der Speichelabsonderung. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 16, S. 272. 1878.

[5]) OSTROGORSKI: Dissert. St. Petersburg 1894.

[6]) JAPPELLI, G.: Über einige Hemmungserscheinungen bei der Speichelabsonderung. Zeitschr. f. Biol. Bd. 51, S. 511. 1908.

[7]) DALE, H. H., u. P. P. LAIDLAW: Note on a reversed action of the Chorda tympani on salivary secretion. Journ. of physiol. Bd. 43, S. 196. 1911.

[8]) GESELL, R.: Americ. journ. of physiol. Bd. 47, S. 438. 1918—1919.

[9]) BRADFORD, J. R.: Some points in the physiology of glands nerves. Journ. of physiol. Bd. 9, S. 287. 1888.

[10]) OWSJANITZKI, G. S.: Zur Physiologie der Speicheldrüsen. Dissert. Pt. Petersburg 1891.

nur eine notwendige, gleichzeitig vor sich gehende Erscheinung. Die Tatsache wurde schon von Ludwig[1]) festgestellt. Der Druck im Gang der Gl. submaxillaris bei Reizung der Chorda tympani übersteigt $1^1/_2$—2mal den Druck in der Art. carotis. In gleichem Sinne sprechen auch die Versuche von Bunch[2]), der die pletysmographischen Veränderungen der Gl. submaxillaris registrierte. Die normale Drüse verringert bei Reizung der Chorda tympani trotz Erweiterung der Blutgefäße vor allem ihren Umfang. Dies deutet darauf hin, daß die Drüsenzellen unter dem Einfluß des Nervenimpulses ihren Inhalt an den Speichel abgeben. Sie ergänzen ihn dann durch eine Flüssigkeit aus den Lymphgebieten, wohin sie aus den Blutgefäßen gelangt. Atropinisiert man die Drüse, so ergibt sich bei Reizung der Chorda tympani eine Zunahme des Drüsenumfanges als Folge einer Erweiterung ihrer Gefäße. Eine Sekretion bleibt hierbei aus, da Atropin die sekretorischen, aber nicht die gefäßerweiternden Fasern der Chorda tympani paralysiert. Folglich ist der verstärkte Übergang der Flüssigkeit aus den erweiterten Blutgefäßen in die Lymphgebiete bei Reizung des sekretorischen Nerven eine sekundäre Erscheinung.

Wie bereits oben erwähnt, steigert eine Reizung des peripheren Endes des parasympathischen sekretorischen Nerven den Blutstrom aus der Drüsenvene, eine Reizung des Sympathicus verringert ihn oder bringt ihn sogar vorübergehend zum Stillstand [Cl. Bernard[3]), Langley[4]), v. Frey[5]), Burton-Opitz[6])]. Der sympathische Nerv bei der Katze bringt nicht nur eine Verengerung, sondern auch eine Erweiterung der Gefäße der Gl. submaxillaris [Carlson[7])] hervor.

Welcher Art ist nun der Mechanismus bei der Erweiterung der Blutgefäße in den Speicheldrüsen während ihrer Tätigkeit? Ein Verdienst Barcrofts ist die Bearbeitung dieser Frage, die allerdings bis auf den heutigen Tag noch nicht als endgültig gelöst betrachtet werden kann. Barcroft und seine Mitarbeiter[8]) gingen einerseits von den Daten Gaskells[9]) und Severinis[10]) aus, die eine Erweiterung der Blutgefäße unter dem Einfluß einiger Produkte des Stoffwechsels (z. B. Säuren) beobachteten, und andererseits von der Tatsache einer Erweiterung der Blutgefäße durch β-Imidazolyläthylamin, einer Substanz,

[1]) Ludwig, C.: Neue Versuche über die Beihilfe der Nerven zur Speichelabsonderung. Zeitschr. f. rat. Med. N. F. Bd. 1, S. 255. 1851. S. ferner die Figur aus der Arbeit von Hill und Flack im Buche von Swale Vincent: An introduction to the study of secretion. S. 31. London 1924.

[2]) Bunch, J. L.: On the changes in volume of the submaxillary gland during activity. Journ. of physiol. Bd. 26, S. 1. 1900—1901.

[3]) Bernard, Cl.: Sur les variations de couleur dans le sang veineux des organes glandulaires suivant leur état de fonction ou de repos. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 46, S. 159. 1858.

[4]) Langley: Journ. of physiol. Bd. 10, S. 304. 1889.

[5]) v. Frey, M.: Arb. a. d. physiol. Anstalt zu Leipzig Bd. 11, S. 89. 1877.

[6]) Burton-Opitz, R.: A method to demonstrate the changes in the vascularity of the submaxillary gland on stimulation of the secretory nerves. Journ. of physiol. Bd. 30, S. 132. 1903—1904. — Burton-Opitz, R.: The flow of the blood in the external jugular vein. Bd. 7, S. 435. 1902.

[7]) Carlson, A. J.: Vaso-dilator fibres to the submaxillary gland in the cervical sympathetic of the cat. Americ. journ. of physiol. Bd. 19, S. 408. 1907.

[8]) Barcroft, J., u. F. Müller: The relation of the blood flow to metabolism in the submaxillary gland. Journ. of physiol. Bd. 44, S. 259. 1912. — Barcroft, J., u. H. Piper: The gaseous metabolism of the submaxillary gland usw. Ebendg Bd. 44, S. 359. 1912. — Barcroft, J.: The respiratory function of the blood. Cambridge 1914, S. 137—148.

[9]) Gaskell, W. H.: On the tonicity of the heart and blood vessels. Journ. of physiol. Bd. 3, S. 48. 1880. S. auch W. H. Gaskell: The involuntary nervous system. S. 87—91. London 1920.

[10]) Severini, L.: Richerche sulla innervazione dei vasi sanguini. Perugia 1878, S. 112; zitiert nach Gaskell: The involuntary nervous system.

die eine sehr enge Beziehung zum Protoplasma hat [Dale and Laidlaw[1])]. Die Erweiterung der Gefäße der Speicheldrüsen während ihrer Tätigkeit läßt sich auf zweierlei Weise erklären: man kann der Meinung sein, daß hier gefäßerweiternde Nerven ihre Wirkung ausüben, oder aber annehmen, daß während der Drüsensekretion besondere Substanzen abgesondert werden, die die Gefäße erweitern. Zum Beweise der zweiten Annahme führt Barcroft folgendes an: Eine Reizung des Halssympathicus bei einer Katze ergibt eine Speichelabsonderung aus der Unterkieferdrüse und folgende Schwankungen des Blutausflusses aus den Drüsenvenen: Abnahme, Zunahme und abermals Abnahme des Blutstroms. Die sofort nach Beginn der Sekretion eintretende Steigerung des Blutstromes kann nicht auf das Vorhandensein von Vasodilatatoren im sympathischen Nerven zurückgeführt werden. Wäre dem so, so müßte die Injektion von Ergotoxin, einer die Vasoconstrictoren paralysierenden Substanz, der Wirkung des sympathischen Nerven oder des Adrenalins den Charakter der Wirkung der Chorda tympani verleihen, d. h. man würde eine Sekretion und Erweiterung der Gefäße beobachten können. Jedoch ließ sich nach Einführung von Ergotoxin unter den gegebenen Bedingungen weder eine Sekretion noch eine Zunahme des Blutstromes wahrnehmen. Während der „funktionellen" Erweiterung der Drüsengefäße, wie sie Barcroft nennt, erhöht sich unter dem Einfluß beispielsweise von Adrenalin der Stoffwechsel der Drüse. Die Aufnahme von Sauerstoff durch die Drüse nimmt beträchtlich zu. Hierbei dauert der erhöhte Stoffwechsel bedeutend länger als die Sekretion und die Erweiterung der Drüsengefäße [Barcroft und Piper[2])]. Umgekehrt ruft an einer einige Stunden vor dem Versuch oder sogar am Abend vorher aus dem Organismus entfernten Drüse sowie an einer für etwa $1^1/_2$—2 Stunden von der Zirkulation abgeschnittenen Drüse eine Injektion von Adrenalin keine Absonderung hervor und ergibt lediglich eine Verengerung der Drüsengefäße. Diese Erscheinung steht in Verbindung mit dem Ausbleiben einer Steigerung der Zellentätigkeit in einem solchen überlebenden Organ. Somit wird die durch Reizung des sympathischen Nerven oder durch Adrenalin hervorgerufene Verengerung der Drüsengefäße in der Norm durch die gefäßerweiternde Wirkung der Produkte des Stoffwechsels unterdrückt und aufgehoben.

Barcroft ist geneigt, die Erweiterung der Gefäße der Unterkieferdrüse bei Reizung auch der Chorda tympani, wenn auch nur in gewissem Maße, ebenfalls auf den Einfluß der Produkte des Stoffwechsels zurückzuführen. Die Erweiterung der Drüsengefäße allein — beispielsweise durch Yohimbin [Barcroft und Müller[3])] — erhöht den Verbrauch von Sauerstoff durch das Organ nicht. Jedoch führt hierzu die Reizung der Chorda tympani, die an einer atropinisierten Drüse eine Erweiterung der Drüsengefäße, aber keine Sekretion hervorruft, wenn auch in geringerem Grade als in der Norm. Folglich steigert auch eine vergiftete Drüse bis zu einem gewissen Grade ihren Stoffwechsel unter dem Einfluß einer Reizung des sekretorischen Nerven. Mithin läßt sich in diesem Falle der gefäßerweiternde Einfluß der Produkte des Stoffwechsels nicht in Abrede stellen. Ist dem aber so, dann kann er auch unter normalen Bedingungen nicht verneint werden. Gesell[4]) bestätigte diese Erwägungen, indem er die

[1]) Dale, H. H., u. P. P. Laidlaw: The physiological action of β-iminazolylethylamine. Journ. of physiol. Bd. 41, S. 318. 1910. — Dale, H. H. u. P. P. Laidlaw: Further observations on the action of β-iminazolylethylamine. Ebenda Bd. 43, S. 182. 1911.

[2]) Barcroft u. Piper: Journ. of physiol. Bd. 44, S. 359. 1912.

[3]) Barcroft u. Müller: Journ. of physiol. Bd. 44, S. 259. 1912.

[4]) Gesell, R.: Studies on the submaxillary gland. VIII. On the effects of atropin upon volume-flow of blood, electrical deflections and oxydations of the submaxillary gland. Americ. journ. of physiol. Bd. 54, S. 204. 1920.

elektrischen Schwankungen an der atropinisierten Gl. submaxillaris eines Hundes bei Reizung der Chorda tympani untersuchte. Wenn er die zur Einführung in das Blut gelangende Atropindosis erhöhte, vermochte er ein Aussetzen der Sekretion früher wahrzunehmen als ein Aufhören des gesteigerten Blutumlaufes und ein Verschwinden der elektrischen Abweichungen.

In jüngster Zeit hat Gesell[1]) dem Studium über die Bedingungen des Blutumlaufs in der Gl. submaxillaris eine Reihe von Arbeiten gewidmet. Er bediente sich einer neuen unblutigen Methode, einer Registrierung des Blutstromes durch die Drüsenvenen. Hierbei wurden nicht nur die Speichelabsonderung, sondern auch die elektrischen Schwankungen, die die sekretorische Arbeit des Organs begleiteten, registriert. Die Tätigkeit des Drüsengewebes und der Blutstrom, der durch die Drüsengefäße geht, stehen in wechselseitiger Abhängigkeit. Dieser Umstand erschwert die Demonstration des Vorhandenseins gefäßerweiternder Fasern in der Chorda tympani für die Unterkieferdrüse eines Hundes. Gesell ist eher geneigt, das Vorhandensein einer „funktionellen" Erweiterung der Drüsengefäße im Sinne Barcrofts anzunehmen. Freilich bringt ihn ein Versuch (Americ. journ.of. physiol. 1920, Bd. 54, S. 180—182, Abb. 10 B), bei dem ein Parallelismus zwischen den sekretorischen und vasomotorischen Erscheinungen nicht vorhanden war, auf den Gedanken einer Existenz gefäßerweiternder Fasern in der Chorda tympani.

Der Einfluß der Veränderungen in der Zusammensetzung des „Milieu interne" des Organismus auf die Tätigkeit der Speicheldrüsen.

Diese Frage ist bisher kaum gestreift, und doch ist ihre Bedeutung außer jedem Zweifel. Nicht nur bei pathologischen Zuständen des Organismus, sondern auch unter normalen Bedingungen erfährt unter dem Einfluß der Tätigkeit verschiedener Organe (Muskeln, Drüsen), der Einführung von Nahrungsstoffen in den Organismus usw. das „Milieu interne" einige Veränderungen. Diese Veränderungen können von kurzer Dauer sein, sie können im Blute oder im System der Drüse selbst vor sich gehen, die gestörten Beziehungen können rasch wiederhergestellt werden, doch schwerlich vermögen sie gänzlich ohne Einfluß auf die Tätigkeit des Organs zu bleiben. An die Erforschung dieser Frage kann man von zwei Seiten herantreten: erstens kann man die isolierte Drüse mit verschiedenen Nährflüssigkeiten versorgen und den Einfluß untersuchen, den die Veränderungen in der Zusammensetzung dieser Flüssigkeiten auf die Funktion der Drüse ausüben, und zweitens kann man die Tätigkeit der Drüse bei Veränderung der Zusammensetzung des Blutes im ganzen Organismus erforschen.

Zu den Arbeiten der ersten Richtung können die Untersuchungen von Demoor[2]) gerechnet werden, der den feineren Mechanismus der Sekretion auf-

[1]) Gesell, R.: Studies on the submaxillary gland, I. Americ. journ. of physiol. Bd. 47, S. 411. 1918—1919; II. Ebenda Bd. 47, S. 428. 1918—1919; III. Ebenda Bd. 47, S. 438. 1918—1919; IV. Ebenda Bd. 47, S. 468. 1918—1919; V. Ebenda Bd. 47, S. 507. 1918—1919; VI. Ebenda Bd. 54, S. 166. 1920; VII. Ebenda Bd. 54, S. 185. 1920; VIII. Ebenda Bd. 54, S. 204. 1920.

[2]) Demoor, M. J.: A propos du mécanisme de la sécrétion salivaire. Influence de la pression osmotique et action du sérum sanguin. Bull. de l'acad. roy. de méd. de Belgique Bd. 25, S. 184. 1911. — Demoor, M. J.: Action du sérum sanguin au point de vue de la sécrétion salivaire. Arch. internat. de physiol. Bd. 10, S. 377. 1911. — Demoor, M. J.: A propos du mécanisme de la sécrétion salivaire (action de la pilocarpine). Ebenda Bd. 12, S. 52. 1912. — Demoor, M. J.: A propos du mécanisme intime de la sécrétion. Bull. de l'acad. roy. de méd. de belgique 1913. — Demoor, M. J.: Le mécanisme intime de la sécrétion salivaire. Arch. internat. de physiol. Bd. 13, S. 187. 1913. — S. auch M. J. Demoor: Rôle des phénomènes physiques dans l'acte de la sécrétion. Journ. méd. de Bruxelles 1910, Nr. 9, 3. März.

zuklären bestrebt war. Die Gefäße der Unterkieferdrüse eines Hundes wurden in situ mit Lockescher Flüssigkeit durchspült, und der Einfluß hypo-, iso- und hypertonischer Lösungen auf die Durchlässigkeit der Drüsengefäße untersucht. Es wurde eine Zunahme der aus den Drüsenvenen herausfließenden Flüssigkeit bei Reizung der Chorda tympani festgestellt. Hierbei blieb eine Sekretion entweder vollständig aus, oder sie war äußerst unbedeutend. Eine Reizung der Chorda tympani ergab nur dann eine Speichelabsonderung, wenn man der Lockeschen Flüssigkeit eine wenn auch nur unbedeutende Menge von defibriniertem Blut oder Blutserum beifügte. Indes rief Pilocarpin Sekretion aus einer nur mit Lockescher Lösung durchströmten Drüse hervor. Demoor hält diese Sekretion nicht für physiologisch. Während der Tätigkeit der Drüse werden in ihr selbst Substanzen hervorgebracht, die die Speichelsekretion anregen. Fügt man der Lockeschen Flüssigkeit, die eine gewisse Menge Blutserum enthält, Extrakt einer im Ruhezustand befindlichen Speicheldrüse hinzu, so erfolgt keine selbständige Sekretion der Drüse. Ein Extrakt aus der in Tätigkeit befindlichen Drüse bringt die Drüse in aktiven Zustand. Demoor schreibt die sekretorische Wirkung des Extrakts dem Speichel zu, in dem sich Substanzen befinden, die die Tätigkeit der Drüsenelemente anregen. Der Durchströmungsflüssigkeit beigemengter Speichel ruft eine spontane Sekretion hervor. Bis zu 60—65° erhitzter Speichel verliert seine anregenden Eigenschaften. Wird er jedoch der Durchströmungsflüssigkeit beigemengt, so erhöht er die Nachwirkung einer Reizung der Chorda tympani. Somit werden bei Reizung des sekretorischen Nerven in der Drüse besondere Substanzen hervorgebracht, die in den Speichel übergehen und die Fähigkeit haben, die Tätigkeit der Drüsenelemente anzuregen oder ihre Erregbarkeit zu erhöhen.

Doch sind nach Quagliariello[1]) die Beziehungen bedeutend einfachere, als dies Demoor annahm. Quagliariello erzielte bei Reizung der Chorda tympani eine Speichelsekretion aus der Unterkieferdrüse eines Hundes, deren Gefäße mit Lockescher Flüssigkeit ohne Zusatz von Blutserum durchspült wurden.

Eine Veränderung in der Zusammensetzung des „Milieu interne“ im ganzen Organismus kann auf eine ganz elementare Art und Weise durch Einführung verschiedener Substanzen in das Blut vorgenommen werden. Es ist ganz verständlich, daß von einer Übertragung dieser Resultate auf die normalen Bedingungen der Drüsentätigkeit vorläufig noch Abstand genommen werden muß.

Langley und Fletcher[2]) beobachteten eine Steigerung der Sekretion aus der Unterkieferdrüse eines Hundes bei gegebenem Reiz (Pilocarpin, Reizung der Chorda tympani), wenn außerdem in das Blut schwache NaCl-Lösungen (von 0,2—1%) in bedeutenden Mengen (von 100—200 und mehr Kubikzentimetern) eingeführt wurden. Der Prozentgehalt an Salzen und organischen Substanzen im Speichel sank gewöhnlich. Bei Einführung von 2% Na_2CO_3 (250 ccm) in das Blut war die durch Reizung der Chorda tympani hervorgerufene Speichelsekretion größer als im Kontrollversuch. Der Prozentgehalt an Salzen war in diesem Falle annähernd normal, während der Prozentgehalt an organischen Substanzen ein wenig abnahm. Bei Injektion konzentrierter Salzlösungen (20% NaCl, 19proz. Mischung im Speichel befindlicher Salze) in das Blut nimmt die Sekretionsgeschwindigkeit anfangs etwas zu, sinkt aber bei Erhöhung der Salzdosis. Der Prozentgehalt an Salzen im Speichel steigt an, während der Prozentgehalt an

[1]) Quagliariello, G.: Sull' attivita secretiva della ghiandola sottomascellare del cane irrorata artificialmente. Atti d. reale accad. dei med.-chir, Napoli Bd. 74. 1920 (Separatdruck).

[2]) Langley, J. N., u. H. M. Fletcher: On the secretion of saliva, chiefly on the secretion of salts in it. Philosoph. transact. of the roy. soc. of London Bd. 180 B, S. 109. 1890.

organischen Substanzen nur während der Phase der Sekretionsverlangsamung eine Zunahme zeigt.

Die Zunahme der Sekretion führen Langley und Fletcher — im Falle der Injektion schwacher Lösungen — auf die durch die Drüsengefäße fließende größere Blutmenge zurück.

Kupalow und Smirnitskaja[1]) untersuchten den Einfluß einer intravenösen Injektion von Natrium bicarbonicum und Natrium carbonicum auf die Tätigkeit der Unterkieferdrüse einer Katze. Um die Einführung großer Mengen Flüssigkeit zu vermeiden, bedienten sie sich einer 10proz. Salzlösung und führten diese in einer Menge von 1 bis zu 10 ccm ein. Bei der Wirkung des kohlensauren und doppeltkohlensauren Natriums lassen sich in der Regel 3 Stadien unterscheiden. Kleine Dosen (1—2 ccm einer 10proz. Lösung) erhöhen die Erregbarkeit des sekretorischen Nerven. Mittlere Dosen (5—10 ccm einer 10proz. Lösung) erhöhen nicht nur den sekretorischen Effekt während der Nervenreizung selbst, sondern schaffen Bedingungen, die einer anhaltenden Nachwirkung günstig sind. Nach Beendigung eines Reizes setzt jetzt die Drüse die Absonderung 4—12 Minuten fort, statt wie normalerweise nur 1—$1^1/_2$ Minuten. Die Menge des sezernierten Speichels übersteigt nicht selten um ein Doppeltes die des Kontrollversuchs. Im dritten Stadium der Wirkung tritt bei großen Salzdosen eine Paralyse des neuro-glandulären Apparates der Drüse ein. Die größere sekretorische Wirkung des Nerven unter dem Einfluß einer Alkaliinjektion in das Blut kann nicht ausschließlich den begleitenden Gefäßveränderungen zugeschrieben werden [Kupalow und Duschko[2])]. Die Einführung von kohlensaurem und doppeltkohlensaurem Natrium in das Blut steigert gewöhnlich den Blutstrom durch die Drüsengefäße. Allein bei vielen Versuchen wies im Falle wiederholter Alkaliinjektion der Blutkreislauf keine Veränderung auf; die Erregbarkeit des Nerven nahm jedoch zu. In gleichem Sinne sprechen auch die Versuche mit Alkaliinjektion in die Drüsenarterie: hierbei tritt eine Speichelabsonderung ein [Kupalow und Smirnitskaja[3])]. Somit besteht Grund zur Annahme, daß Natrium carbonicum und Natrium bicarbonicum auf die nervösen Drüsenelemente selbst einwirken, indem sie ihre Erregbarkeit erhöhen. Dies wird unter anderem dadurch bestätigt, daß die Dauer der chordalen und sympathischen Nachwirkung nach einer Alkaliinjektion in das Blut nicht gleich ist. Im ersten Falle kann sie 10—12 Minuten betragen, im zweiten Falle gewöhnlich im ganzen 2—3 Minuten. Dies deckt sich völlig mit den Daten Goldenbergs[4]), der bei einer Katze eine erhöhte Sekretion nach Reizung der Chorda tympani im Verlauf von 10—12 Minuten nach Reizung des sympathischen Nerven nur innerhalb von 2—3 Minuten beobachtete.

Der Effekt der Alkaliwirkung auf die Unterkieferdrüse ist, wie Kupalow und Smirnitskaja feststellten, nicht derselbe in den verschiedenen Versuchen, was offenbar auf die gleiche Höhe der Alkalireserve des Blutes bei den verschiedenen Tieren zurückzuführen ist [Bayliss[5])].

Kohlensaures und doppeltkohlensaures Natrium erregen nicht nur den peripheren nervösen Drüsenapparat der Speicheldrüse, sondern noch leichter auch das Zentrum der Speichelsekretion (Kupalow und Smirnitskaja).

[1]) Kupalow, P. S., u. M. A. Smirnitskaja: Über den Einfluß von Soda auf die sekretorische Tätigkeit der Unterkieferspeicheldrüse. Vratschebnoe delo 1923, Nr. 24—26.

[2]) Kupalow, P. S., u. D. N. Duschko: Über die Wirkung von Soda auf die Gefäße der Unterkieferspeicheldrüse einer Katze. Vratschebnoe delo 1924.

[3]) Kupalow, P. S,, u. M. A. Smirnitskaja: Vracebnoe delo 1924, Nr. 24—26.

[4]) Goldenberg, E. E.: The mutual influence of secretory stimuli in the submaxillary gland of the cat. Journ. of physiol. Bd. 58, S. 217. 1924.

[5]) Bayliss, W. M.: The neutrality of the blood. Journ. of physiol. Bd. 53, S. 162. 1919.

Takata[1]) hielt einen Hund 60 Tage bei einer sehr chlorarmen Nahrung. Der Cl-Gehalt im Blut betrug zu Beginn des Versuchs 0,31%, am Schluß 0,22%. Der Gehalt an Cl im Speichel aus eine permanenten Fistel der Ohrspeicheldrüse schwankte entsprechend dem Cl-Gehalt im Blute und sank vom 4. Versuchstage von 0.28% bis auf 0.13% am 58. Tage. Die Schnelligkeit der Speichelsekretion ist nicht angegeben.

Besondere Formen der Sekretion.

Hier muß auf die *dyspnoische Sekretion* und die *Sekretion zum Zwecke der Wärmeregulierung*[2]) sowie ferner auf die *paralytische Sekretion* hingewiesen werden. Die Frage betreffs der letzteren wird *in einem besonderen Artikel dieses Handbuchs, Bd. II, 7a von Katsch erörtert.*

Der Stoffwechsel in den Speicheldrüsen.

Die Frage über den Stoffwechsel in der Drüse ist insofern von Bedeutung, als sie einige Fingerzeige für den sekretorischen Prozeß zu geben vermag.

Die ersten genauen Daten über den Stickstoff-Stoffwechsel in der in Tätigkeit befindlichen Unterkieferdrüse des Hundes finden wir bei Pawlow[3]). Pawlow und später Werchowsky[4]) sowie Henderson[5]) zeigten, daß die Menge des bei Reizung der Chorda tympani durch den Speichel ausgeschiedenen Stickstoffs größer ist, als die Einbußen an N durch die arbeitende Drüse. Hieraus folgerte man, daß in der tätigen Drüse Prozesse vor sich gehen, die zur Ergänzung ihres Stickstoffverlustes führen. Anrep[6]) hat die Klärung dieser Frage bedeutend gefördert. Er untersuchte getrennt die Bilanz des Mucin- und Nichtmucinstickstoffs, sowie ferner die der durch die Unterkieferspeicheldrüse hervorgebrachten reduzierenden Substanz. Die Einbuße an Stickstoff durch die Speicheldrüse während ihrer Tätigkeit wurde durch den Stickstoffgehalt im abgesonderten Speichel bestimmt. Die Ergänzung des Stickstoffs durch die in Tätigkeit befindliche Drüse wurde in der Weise festgestellt, daß der Stickstoff der ruhenden Drüse von der allgemeinen Stickstoffmenge des Speichels zuzüglich des Stickstoffs der aktiven Drüse in Abzug gebracht wurde. Es ergab sich, daß bei dauerndem Reiz der Chorda tympani die Stickstoffmenge im Speichel abnimmt. Diese Erschöpfung der Drüse betrifft jedoch nur den Mucinstickstoff. Der Nichtmucinstickstoff gelangt mit dem Speichel während des ganzen Versuchs in gleicher Menge zur Absonderung (durchschnittlich im Chordaspeichel 0.018%). Somit ist Nichtmucinstickstoff im Speichel auch dann vorhanden, wenn alle Mucinvorräte der Drüse bereits aufgebraucht sind. Als nicht versiegende Quelle des Nichtmucinstickstoffs muß man zweifellos die Flüssigkeiten des Organismus, d. h. das Blut u. a. betrachten. Dieser übertretende Nichtmucinstickstoff täuscht in der Berechnung vor, daß die Drüse ihre Stickstoffvorräte ergänzt. Hierauf

[1]) Takata, M.: Studies in the gastric juice, I. Tohoku journ. of exp. med. Bd. 1, S. 354. 1920; vgl. R. Rosemann: Beiträge zur Physiologie der Verdauung. VIII. Die Bedeutung der Chlorverarmung des Körpers für die Magensaftsekretion. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 190, S. 1. 1921.

[2]) Siehe Babkin: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. Berlin 1914.

[3]) Pawlow, J. P.: Beiträge zur Physiologie der Absonderung. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 2, S. 137. 1888. — Pawlow, J. P.: Die Stickstoffbilanz in der Unterkieferspeicheldrüse bei Aktivität. Vratsch 1890, Nr. 10.

[4]) Werchowsky, B.: Der Rekonstruktionsprozeß in der Unterkieferspeicheldrüse des Hundes. Dissert. St. Petersburg 1890.

[5]) Henderson, Y.: Metabolism in the submaxillary gland during rest and activity. Americ. journ. of physiol. Bd. 3, S. 19. 1900.

[6]) Anrep, G. V.: The metabolism of the salivary glands, I. Journ. of physiol. Bd. 54, S. 319. 1921; IV. Ebenda Bd. 57, S. 7. 1922

fußend, nimmt Anrep an, daß keinerlei Beweise für eine Neubildung des Mucins während der sekretorischen Tätigkeit der Speicheldrüse vorhanden sind. Anrep und Khan[1]) untersuchten den Erholungsvorgang der Speicheldrüsen an einem Hunde mit permanenten Fisteln der gemischten Drüsen. Das Tier wurde mehrere Stunden (5—8) gefüttert, wobei die Nahrung aus dem Magen durch eine Fistel herausgelassen wurde. Der Mucinstickstoff im Speichel sank; die Menge des Nichteiweiß(Nichtmucin)stickstoffs nahm gegen Ende des Versuchs etwas zu; der Gehalt an reduzierender Substanz im Speichel fiel. Die Regeneration der Drüse nach andauernder Sekretion ging sehr langsam vonstatten. Die Rückkehr zu normalen Verhältnissen dauerte nämlich ungefähr 3 Tage. Eine Atropinisierung der Drüse hatte auf den Erholungsvorgang keinerlei Einfluß. Eine Exstirpation des oberen sympathischen Halsknotens beschleunigt ihn etwas.

Der *Gaswechsel* in den Speicheldrüsen, der von Barcroft und seinen Mitarbeitern[2]) eine Bearbeitung erfahren hat, ändert sich je nachdem, ob sich das Organ im Ruhezustand oder in Tätigkeit befindet. Wie bei Reizung der Chorda tympani (beim Hunde), so erhöht sich auch bei Injektion von Adrenalin in das Blut (bei der Katze) die Aufnahme von Sauerstoff und die Bildung von Kohlensäure um ein Drei- bis Vierfaches im Vergleich zum Ruhezustand. Hierbei verdient Erwähnung, daß der gesteigerte Sauerstoffverbrauch durch die Drüse bedeutend länger anhält als die Speichelsekretion selbst. Sowohl die in Ruhezustand befindliche als auch die aktive Unterkieferspeicheldrüse des Hundes (Pilocarpin, Reizung der Chorda tympani) verbraucht den Zucker des Blutes [Anrep und Cannon[3])]. In der in Tätigkeit befindlichen Drüse nimmt der Zuckerverbrauch bedeutend zu. Diese Zunahme ist im allgemeinen proportional der Schnelligkeit der Speichelsekretion. Der Höchstverbrauch an Blutzucker fällt mit der maximalen Sekretion zusammen und überdauert nicht, wie der Verbrauch von Sauerstoff, die Speichelabsonderung. Atropin bringt, indem es die Wirkung der Chorda tympani aufhebt, den Zuckerverbrauch durch die Drüse annähernd auf das Maß des Zuckerkonsums der in Ruhezustand befindlichen Drüse.

II. Der Magen.

Zweifellos stellen der Fundusteil [Kardiateil nach Cannon[4])] und der Pylorusteil des Magens beim Menschen und den fleischfressenden Tieren in anatomisch-histologischer und physiologischer Hinsicht verschiedene Gebilde dar. Wenn man auch die Heidenhainsche[5]) Klassifizierung der sezernierenden Elemente in den Fundusdrüsen in „Hauptzellen“ und „Belegzellen“ und bis zu einem gewissen Grade die Identifizierung der sezernierenden Zellen der Pylorusdrüsen mit den „Hauptzellen“ der Fundusdrüsen zur Zeit für schematisch ansieht, wovon noch weiter unten die Rede sein wird, so liegt nichtsdestoweniger einstweilen kein ausreichender Grund vor, von der obenerwähnten Einteilung des Magens abzugehen.

[1]) Anrep, G. V., u. H. N. Khan: The metabolism of the salivary glands, V. Journ. of physiol. Bd. 58, S. 302. 1924.

[2]) Barcroft, J.: The gaseous metabolism of the submaxillary gland, Part III. Journ. of physiol. Bd. 27, S. 31. 1901—1902. — Barcroft u. Piper: Ebenda Bd. 44, S. 359. 1912, sowie ferner J. Barcroft: The respiratory function of the blood, S. 98ff. Cambridge 1914.

[3]) Anrep, G. V., u. R. K. Cannon: The metabolism of the salivary glands, II. Journ. of physiol. Bd. 56, S. 248. 1922; III. Ebenda Bd. 57, S. 1. 1922. — Die Ergebnisse von L. Asher u. Th. Karaulow: Fortgesetzte Untersuchungen über die physiologische Permeabilität der Zellen. Biochem. Zeitschr. Bd. 25, S. 36. 1910, wurden von Anrep und Cannon einer Kritik unterzogen.

[4]) Cannon, W. B.: The mechanical factors of digestion. London 1911.

[5]) Heidenhain, R.: Hermanns Handbuch der Physiologie. Bd. V, T. 1, S. 91. 1883.

Methoden zur Untersuchung der Tätigkeit der Fundusdrüsen.

Die grundlegenden Methoden der Untersuchung der Tätigkeit der Magendrüsen bei Tieren (Kombination von Oesophagotomie mit einer Magenfistel, isolierter kleiner Magen nach HEIDENHAIN und HEIDENHAIN-PAWLOW, völlige Isolierung des Magens nach TRÉMONT) sind in dem Kapitel „Gewinnung reiner Sekrete der Verdauungsdrüsen" dieses Handbuchs dargelegt worden. In der Arbeit von LIM, IVY und MCEARTHY[1]) findet man schematische Zeichnungen sowohl dieser als auch einiger anderer für die Untersuchung der Tätigkeit der Magendrüsen wichtiger Präparate (BICKELS nervenloser Magen, Kombination SOKOLOW-LÖNNGUIST u. a.).

Die Untersuchung der Funktion der Magendrüsen beim Menschen hat einen bedeutenden Schritt vorwärts gemacht, seitdem die für die Patienten höchst lästige großkalibrige Magensonde durch einen verhältnismäßig biegsamen dünnen Katheter ersetzt wurde, der ohne Mühe vom Patienten verschluckt und längere Zeit im Magen behalten werden kann (Verweilsonde). Diese Modifikation der Magensonde ermöglichte es, im Untersuchungsverfahren über die Tätigkeit des Magens die sog. „fraktionierte Untersuchung" zur Anwendung zu bringen [EHRENREICH[2]), ETTINGER[3]), REHFUSS[4]) u. a.].

Das Wesentliche dieser Methode besteht darin, daß ein Nélatonkatheter für einige Stunden in den Magen eingeführt und geringe Mengen des Mageninhalts vor und nach dem entsprechenden Probefrühstück in kurzen Zeitabständen (10—15—20 Minuten) für die Untersuchung ausgepumpt werden. Diese Methode geht auf GUREWITSCH[5]) zurück, der einem Patienten ein Probefrühstück verabreichte, es nach einem bestimmten Zeitraum, jedoch vermittels der gewöhnlichen großkalibrigen Sonde, auspumpte und darauf im Verlaufe von einigen Stunden den zur Absonderung gelangenden Magensaft abhob.

Später wurde die fraktionierte Ausheberung angewandt zur gleichzeitigen Untersuchung der Tätigkeit des Magens und des Zwölffingerdarms vermittels Einführung je eines Katheters in den Magen und in das Duodenum [KAHN[6]). LIM, MATHESON und SCHLAPP[7])]. (Über Untersuchung der sekretorischen Arbeit des Pankreas beim Menschen wird weiter unten im Abschnitt „Die Bauchspeicheldrüse" die Rede sein.)

Wenn auch auf eine Reihe von Mängeln dieser Methode der fraktionierten Ausheberung hingewiesen worden ist [beispielsweise Gewinnung des Mageninhalts nur aus einem Teile des Magens, während die Zusammensetzung

[1]) LIM, R. K. S., A. C. IVY u. J. E. MCCARTHY: Contributions to the physiology of gastric secretion. I. Gastric secretion by local (mechanical) and chemical stimulation. Quart. journ. of exp. physiol. Bd. 15, S. 13. 1925.

[2]) EHRENREICH, M.: Über die kontinuierliche Untersuchung des Verdauungsablaufs mittels der Magenverweilsonde. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 75, S. 231. 1912.

[3]) ETTINGER, J.: Über die kontinuierliche Untersuchung des Verdauungsablaufs nach EWALD-BOASschem Probefrühstück. Internat. Beitr. z. Pathol. u. Therapie d. Ernährungsstörungen Bd. 4, S. 454. 1913.

[4]) REHFUSS, M. E.: A new method of gastric testing, with a description of a method for the fractional testing of the gastric juice. Americ. journ. of the med. sciences Bd. 147, S. 848. 1914. — REHFUSS, M. E., O. BERGEIM u. P. B. HAWK: Gastro-intestinal studies. I. The question of the residuum found in the empty stomach. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 63, S. 11. 1914.

[5]) GUREWITSCH, G. J.: Neues Verfahren der Gewinnung von Magensaft beim Menschen. Dissert. St. Petersburg 1903.

[6]) KAHN, M.: A method for the simultaneous Fractional Analysis of gastric and duodenal Contents. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 15, S. 137. 1918.

[7]) LIM, R. K. S., A. R. MATHESON u. W. SCHLAPP: A new gastro-duodenal technique. Edinburgh med. journ., Juli 1923.

des Inhalts in den verschiedenen Teilen des Magens nicht gleich ist u. dgl. — Gorham[1]), Wheelon[2]), Kupeloff[3]), White[4]) u. a.], so führt sie nichtsdestoweniger in vielen Fällen zu wertvollen Resultaten.

Der Inhalt des nüchternen Magens beim Menschen.

Pawlow und seine Mitarbeiter[5]) haben festgestellt, daß unter normalen Bedingungen die Tätigkeit der Magendrüsen eines Hundes eine intermittierende ist. Erst unter dem Einfluß bestimmter Sekretionserreger tritt eine Absonderung sauren Magensafts in die Erscheinung, und die alkalische bzw. neutrale Reaktion der Magenschleimhaut geht in eine saure über. Diese Tatsache hat unzählige Male ihre Bestätigung gefunden, da in der Regel jeder Versuch bei alkalischer Reaktion des großen und des isolierten kleinen Magens begann und endigte. Boldyreff[6]), der an Hunden mit einer Magenfistel, Pankreasfistel und anderen Fisteln im Laufe von 24 Stunden und einer noch längeren Zeitspanne Beobachtungen anstellte, vermochte nur eine periodische Absonderung von Magenschleim wahrzunehmen; saurer Magensaft dagegen gelangte während dieser Zeit nicht zur Absonderung.

Indes ist in letzter Zeit die Frage einer „Ruhesekretion" („basal secretion") der Magendrüsen bei leerem Magen und Fehlen „psychischer" Faktoren beim Hunde und beim Menschen aufgeworfen worden.

Hier sind zwei Fälle zu unterscheiden: die Sekretion des sog. „leeren", d. h. keine Speise enthaltenden Magens, und die Sekretion der Magendrüsen bei Fehlen sichtbarer Erreger.

Was die Sekretion des „leeren" — nüchternen — Magens angeht, so ist sie durch eine große Reihe von Beobachtungen an gesunden Personen einwandfrei festgestellt worden [von zahlreichen Forschern, insbesondere aber von Rehfuss und seinen Mitarbeitern[7])]. Doch spricht vieles dafür, daß es sich hier nicht um eine „spontane" Sekretion, sondern um eine durch verschiedene Erreger hervorgerufene Absonderung handelt. Vor allem deuten darauf die auffallenden Schwankungen des Mageninhalts hin. So schwankte z. B. in den Fällen von Rehfuss, Bergeim und Hawk[8]) der Inhalt des nüchternen Magens von 30 ccm bis 180 ccm; im Falle Carlson[9]) (Patient mit Stenose der Speiseröhre und Magenfistel) von 13—38 ccm. Bei gesunden Studenten jedoch schwankte der Inhalt

[1]) Gorham, F. D.: Variations of acid concentration in different portions of the gastric chyme, and its relation to clinical methods of gastric analysis. Arch. of internal med. Bd. 27, S. 434. 1921.

[2]) Wheelon, H.: Relation of the gastric content to the secretory and motor functions of the stomach. Arch. of internal med. Bd. 28, S. 613. 1921.

[3]) Kupeloff, N.: Variations in aliquot fractions of gastric contents. Arch. of internal med. Bd. 30, S. 118. 1922.

[4]) White, F. W.: Simultaneous variation in acidity of different portions of gastric contents. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 79, S. 1499. 1922.

[5]) Pawlow, J. P.: Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden 1898.

[6]) Boldyreff, W. N.: Die periodische Arbeit des Verdauungsapparats bei leerem Magen. Dissert. St. Petersburg 1904.

[7]) Rehfuss, M. E., O. Bergeim u. P. B. Hawk: Gastro-intestinal studies. I. The Question of the residuum found in the Empty Stomach. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 63, S. 11. 1914. — Fowler, C. C., M. E. Rehfuss u. P. B. Hawk: Gastro-intestinal studies. X. An investigation of the gastric residuum in over one hundred normal cases. Ebenda Bd. 65, S. 1021. 1915. — Rehfuss, M. E., u. P. B. Hawk: Gastric analysis. II. The interdigestive phase or the principles governing the phenomena of the resting stomach. Ebenda Bd. 76, S. 564. 1921.

[8]) Rehfuss, Bergeim u. Hawk: Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 63, S. 11. 1914.

[9]) Carlson, A. J.: Contribution to the physiology of the stomach. XXI. The secretion of gastric juice in man. Americ. journ. of physiol. Bd. 37, S. 50. 1915.

von 10—120 ccm. Carlson[1]) stellt den Satz auf, daß der flüssige Inhalt des „leeren" Magens zwischen 0 und 150 ccm schwankt. Lyon, Bartle und Ellison[2]) geben Zahlen von einigen Kubikzentimetern bis zu 80 ccm an usw. Rehfuss und Hawk[3]) halten den Gehalt von durchschnittlich 50 ccm Flüssigkeit im nüchternen Magen für normal, obwohl frühere Forscher (siehe Literatur bei Rehfuss, Bergheim und Hawk) 20 ccm als Norm ansahen.

Ferner darf die Möglichkeit einer Anregung der Sekretion durch verschluckten Speichel sowie durch aus dem Duodenum zurückströmenden Pankreassaft und Galle nicht außer acht gelassen werden. So nehmen beispielsweise Jarno und Hecks[4]) sowie Jarno und Wandorfy[5]) an, daß im leeren Magen eine Sekretion eintritt, wenn durch Borborygmen Duodenalsäfte in den Magen zurückgeworfen werden. In 56% der von Rehfuss und seinen Mitarbeitern[3]) mitgeteilten Fällen war der Inhalt mit Galle gefärbt. Fast in allen Fällen wurde die Anwesenheit von Trypsin festgestellt[6]).

Fowler und Zentmire[7]) untersuchten den Inhalt eines „leeren" Magens bei 90 jungen gesunden weiblichen Personen. (Im Durchschnitt betrug er 50 ccm mit ziemlich reichlicher gebundener und freier Salzsäure.) In 68,1% der Fälle wurde das Vorhandensein von Galle konstatiert. Trypsin im Inhalt war ein gewöhnlicher Befund.

Jedoch vermag der keinerlei Speise enthaltende Magen, wie wir weiter unten sehen werden, unter dem Einfluß von Erregern, die vom Zwölffingerdarm und Dünndarm aus ihre Wirkung ausüben, Saft zu sezernieren. So beobachteten Rehfuss, Bergeim und Hawk[8]) beim Menschen $^1/_2$—$1^1/_2$ Stunden nach Beendigung der Magenverdauung eine Absonderung von Magensaft. In einigen markanteren Fällen hielt sie mehrere Stunden lang an, wobei die Forscher weit davon entfernt sind, in ihr eine Hypersekretion zu sehen. Bei fettreicher Nahrung übertrifft, wie dies Wirschubski[9]) und Gordejew[10]) an Hunden wahrgenommen haben, die Magensekretion zeitlich die Norm um das Anderthalbfache und mehr, und Piontkowski[11]), der Provenceröl in den Magen einführte, beobachtete bei leerem Magen eine Maximalabsonderung von Magensaft nach 5 Stunden.

Die Beschaffenheit der Nahrung ist offensichtlich nicht ohne Einfluß auf die Menge des Inhalts des nüchternen Magens. Raymond und Robert[12]) fanden,

[1]) Carlson, A. J.: The control of hunger in health and disease. S. 232 u. 245. Chicago 1919.

[2]) Lyon, B. B. V., H. J. Bartle u. R. T. Ellison: Clinical gastric analysis with detail of method and a consideration of the maximum information to be obtained. New York med. journ. Bd. 114, S. 272. 1921.

[3]) Rehfuss u. Hawk: Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 76, S. 564. 1921.

[4]) Jarno, L., u. M. Hecks: Über den Chemismus des nüchternen Magens. Wien. klin. Wochenschr. Bd. 33, S. 578. 1920.

[5]) Jarno, L., u. J. Wandorfy: Über die Tätigkeit des nüchternen Magens. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 27, S. 364. 1921.

[6]) Fowler, Rehfuss u. Hawk: Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 65, S. 1021. 1915.

[7]) Fowler, C. C., u. Z. Zentmire: Gastric Residuum. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 68, S. 167. 1917.

[8]) Rehfuss, Bergeim u. Hawk: Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 63, S. 11. 1914.

[9]) Wirschubski, A. M.: Die Arbeit der Magendrüsen bei verschiedenen Sorten fetter Speisen. Dissert. St. Petersburg 1900.

[10]) Gordejew, I. M.: Die Arbeit des Magens bei verschiedenen Speisesorten. Dissert. St. Petersburg 1906.

[11]) Piontkowski, L. Ph.: Der Einfluß von Seifen auf die Arbeit der Pepsindrüsen. Dissert. St. Petersburg 1906.

[12]) Raymond, E., u. Robert: A propos de la présence du suc gastric dans l'estomac a jeun. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris Bd. 42, S. 1134. 1918.

daß bei gesunden Soldaten bei üblicher Fleischdiät der nüchterne Magen absolut leer war, während er bei Milch- und Pflanzenkost Saft enthielt. Auch darf man den Einfluß des Tabakrauchens, das ziemlich früh zu einer Hypersecretio gastrica führen kann, nicht unberücksichtigt lassen [Skaller[1])]. Sie ist auf die Wirkung des Nicotins zurückzuführen [Tschurilow[2]), Ehrmann[3]), Skaller[1])].

Alles dies läßt keinen Zweifel darüber bestehen, daß man die sekretorischen Einflüsse, die vom Dünndarm auf die Magendrüsen wirken, nicht vernachlässigen darf. Insbesondere gilt dies in bezug auf Menschen, die in großem Wohlstande leben oder in reichen Gegenden wohnen. Die Hunde im Pawlowschen Laboratorium bekamen einmal, höchstens zweimal am Tage zu fressen; ihre Magendrüsen konnten so zeitweilig zur Ruhe kommen. Dies hinderte nicht, daß sie 10 Jahre und länger in voller Gesundheit lebten. Offensichtlich ist ein solches Ernährungsverfahren nicht als anormal anzusehen. Die große Masse der russischen mittleren und niederen Beamten und Angestellten, die vor der Revolution keineswegs Hunger litten, hatte eigentlich nur *eine*, im allgemeinen sehr bescheidene Hauptmahlzeit am Tage, etwa gegen 4—5 Uhr nachmittags. Erstes und zweites Frühstück bestanden aus einem Glase Tee ohne Milch und einem Stück Weißbrot. Bei dem englischen System mehrerer Mahlzeiten (mindestens vier) am Tage mit Genuß einer großen Menge tierischen Fetts (Speck, Pudding, mit Fett zubereitete Gerichte) vermag der Verdauungsapparat schwerlich jemals zur Ruhe zu gelangen. In noch höherem Maße gilt dies von der amerikanischen Lebensweise. Heißes, mit Milch und Butter zubereitetes Brot bei jeder Mahlzeit (hauptsächlich im Süden, weniger im Norden und Westen), Rahmbutter, Sahne und Sahneeis fehlen im allgemeinen nicht auf der Tafel des Durchschnittsamerikaners. Sogar grünes rohes Gemüse und Kompottfrüchte (Ananas, Birnen usw.) werden mit Mayonnaise übergossen, die mit Eigelb und Provenceröl oder Wessonoil zubereitet ist. Endlich wird von Kindheit an mit Eisgetränken Mißbrauch getrieben. Wenn daher ein amerikanischer Forscher schreibt, daß er den Mageninhalt einer „young healthy person" untersucht hat, so ist dies keinesfalls so zu verstehen, daß der Verdauungstrakt einer solchen Person nicht chronisch mit Arbeit überlastet wäre.

Besonderes Interesse in dieser Hinsicht bietet die Arbeit von Kelling[4]). Der Verfasser versuchte experimentell an einem Hunde die Frage nach Schwankungen der Werte für freie und gebundene Salzsäure bei Ewaldschem Probefrühstück zu entscheiden, wobei das Frühstück, wie es scheint, stets unter gleichen Bedingungen verabreicht wurde. Die Hauptursache einer solchen Heterochylie ist nach seiner Meinung in den Fett- oder Fleischteilchen zu suchen, die als Speisereste von der letzten Speiseaufnahme vor dem Probefrühstück im Magen zurückgeblieben sind. Durch Ausspülung des Magens gelingt es nicht immer, diese Rückstände zu beseitigen. Rehfuss, Bergeim und Hawk[5]) konstatierten auf mikroskopischem Wege in einigen Fällen im Inhalt des nüchternen Magens Fettröpfchen, Zellen mit verdautem Protoplasma und freigewordenem Kern und selten Pflanzen- oder Fleischfasern.

[1]) Skaller, M.: Zur Pathogenese der Supersecretio nicotinica. Internat. Beitr. z. Pathol. u. Therapie d. Ernährungsstörungen Bd. 5, S. 31. 1913—1915.

[2]) Tschurilow, J. A.: Sekretorische Gifte hinsichtlich der Magensaftsekretion. Dissert. St. Petersburg 1894.

[3]) Ehrmann, R.: Physiologische und klinische Untersuchungen über die Magensaftsekretion. Internat. Beitr. z. Pathol. u. Therapie d. Ernährungsstörungen Bd. 3, S. 382. 1912.

[4]) Kelling, G.: Über die physiologische Heterochylie nach Untersuchungen an einem Magenfistelhunde. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Suppl.-Bd. 44, S. 222. 1918.

[5]) Rehfuss, Bergeim u. Hawk: Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 63, S. 11. 1914.

Endlich halten einige Kliniker [z. B. HAYEM[1])] das Vorhandensein einer sauren Flüssigkeit im nüchternen Magen, besonders wenn in ihr Speiseteilchen gelöst sind, selbst in einer Menge von weniger als 50 ccm, für eine anormale Erscheinung. HAYEM drückt sich sehr bestimmt aus: „Nous l'avons dit, et nous le répétons, bien que le fait soit d'une grande fréquence, il correspond toujours à un état anormal."

Somit bedarf die unbestreitbare Tatsache des Vorhandenseins von saurem Mageninhalt bei den meisten gesunden Personen, die in nüchternem Zustande untersucht werden, weiterer Erforschung. Jedenfalls lassen die Daten, über die wir zur Zeit verfügen, vorderhand in dieser „interdigestive phase" des „Verdauungszyklus", wie REHFUSS und HAWK[2]) sie zu nennen vorschlugen, so, wie sie beim Menschen beobachtet wird, vom physiologischen und chemischen Gesichtspunkt aus eine Sekretion besonderer Art erkennen.

Spontane Sekretion bei den Versuchstieren.

In den Arbeiten PAWLOWS und seiner Schüler wird darauf hingewiesen, daß aus dem leeren Magen oder dem nüchternen isolierten kleinen Magen, wenn sich die Magendrüsen im Zustande der Ruhe befinden, in der Regel nur eine spärliche Absonderung von Schleim schwachsaurer, neutraler oder schwachalkalischer Reaktion vor sich geht. Gewöhnlich sezerniert der isolierte kleine Magen, der ein Zehntel bis ein Zwölftel des großen Magen ausmacht, etwa 1—1,5 ccm Schleim, doch nicht selten auch noch weniger. Dieses Verhalten ist so regelmäßig, daß es alljährlich von Prof. J. P. PAWLOW u. a. bei den Vorlesungen den Studenten demonstriert wurde.

Hiermit decken sich Ergebnisse aus dem Laboratorium von BICKEL, der die Ansicht vertritt, daß unter normalen Bedingungen die Sekretion der Magendrüsen einen ausgesprochen intermittierenden Charakter trägt[3]).

Analoge Daten an Hunden mit isoliertem kleinen Magen erhielt unlängst TAKATA[4]). Der Umfang der Sekretion des „Saftes des leeren Magens" („empty-stomach juice") aus einem isolierten kleinen Magen mittlerer Größe beträgt im allgemeinen 1,0 –1,5 ccm in der Stunde (nach den Versuchsprotokollen, z. B. Tabelle 16, noch weniger). Das Sekret stellt eine dicke, zähe und schleimige Flüssigkeit dar, die Mucinflocken zeitweilig in solcher Menge enthält, daß sich der Saft in eine kompakte Masse verwandelt. Die Reaktion ist in der Mehrzahl der Fälle neutral oder schwach sauer. Auf die Reaktion des Saftes haben verschiedene Umstände Einfluß: die Mucinmenge, die Erregbarkeit des Tieres, die seit der Operation verflossene Zeit. Die höchste vom Forscher beobachtete Acidität war 0,2% HCl, doch nimmt TAKATA an, daß man in dem Saft des leeren Magens mit hoher Acidität einen — im gewöhnlichen Sinne des Wortes — verunreinigten Magensaft sehen muß. Der Saft des „leeren Magens" enthält Pepsin, Chymosin, Lipase, Nuclease, Amylase und Maltase.

Im Einklang mit den klinischen Befunden und im Widerspruch mit den obenerwähnten physiologischen Untersuchungen stehen die Auffassungen verschiedener Forscher, hauptsächlich CARLSONS[5]) und seiner Mitarbeiter. Nach ihrer Ansicht ist die kontinuierliche („continuous") Sekretion der Magendrüsen bei Nichtvorhandensein von Speise und Fehlen evidenter „psychischer" Einflüsse

[1]) HAYEM, G.: Nouvelle contribution à l'étude des liquides stomacaux extrait à jeun. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris Bd. 44, S. 1523. 1920.

[2]) REHFUSS u. HAWK: Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 76, S. 564. 1921.

[3]) BICKEL, A.: Theorie der Magensaftsekretion. Sitzungsber. d. Akad. d. Wissensch. 2. Halbj.-Bd., S. 1144. 1908. — BICKEL, A.: Mechanismus der Magensaftsekretion. Oppenheimers Handb. d. Biochem. Erg.-Bd., S. 397. 1913.

[4]) TAKATA, M.: Studies in the gastric juice. III. On the empty stomach juice, the secretion at the time when the stomach is empty. Journ. of biochem., Tokio Bd. 1, S. 107. 1922.

[5]) CARLSON, A. J.: The secretion of gastric juice in health and disease. Physiol. review Bd. 3, S. 1. 1923.

sowohl beim Menschen als auch bei den Versuchstieren eine normale Erscheinung. Zeitweise wird bei Hunden ein saurer Magensaft abgesondert, zeitweise enthält das Sekret keine freie Salzsäure und besteht vornehmlich aus Schleim und Pepsin. Schon dieser letztere Umstand allein zeigt, daß wir es hier vermutlich mit verschiedenen Erscheinungen zu tun haben. Eine nähere Betrachtung der entsprechenden experimentellen Ergebnisse bestätigt dies auch.

Bei den Versuchen von Keeton und Koch[1]) waren die mit einem Pawlowschen isolierten kleinen Magen und einer Fundusfistel versehenen Hunde auf bestimmte Diät gesetzt. Die spontane Sekretion aus dem isolierten kleinen Magen schwankte bei den verschiedenen Versuchen zwischen 0,96 ccm und 2,0 ccm pro Stunde und aus dem großen Magen während der gleichen Zeitspanne zwischen 0,7 ccm (Hund VII, S. 496) und 11 ccm (Hund IV, S. 489, maximale und einzige Ziffer). „In der Regel bestand der spontane Saft des isolierten kleinen Magens aus zähflüssigem, schleimigem Material, das sehr wenig oder überhaupt keine Säure enthält und reich an Pepsin ist." In einer späteren Arbeit heben Hull und Keeton[2]) hervor, daß die Sekretion aus dem isolierten kleinen Magen nach Pawlow 1,8 ccm in der Stunde beträgt. Der Saft enthielt keine freie Salzsäure und war reich an Pepsin und Lipase. Somit bestätigen diese Daten die Ergebnisse aus den Laboratorien von Pawlow, Bickel u. a.

In den Versuchen Sutherlands[3]) (Hund mit isoliertem kleinen Magen nach Pawlow) sezernierte — ungeachtet daß das Tier 85 ccm einer 0,9proz. NaCl-Lösung zu trinken bekommen hatte — am 1. Hungertage der isolierte kleine Magen 9 Stunden lang mit einer durchschnittlichen Geschwindigkeit von 2,0 ccm in der Stunde. Die Versuche am Hunde mit einem Heidenhainschen kleinen Magen können nicht in Betracht kommen (s. weiter unten), und bei den Versuchen am Hunde mit einer Fistel des großen Magens war der Mageninhalt nicht selten mit Galle gefärbt (Tabelle 4) oder zeitweise übermäßig groß (Tabelle 5), was auf die Einwirkung irgendwelcher Erreger hindeutet (nur der 1. Tag des Hungerns kommt hier natürlich in Betracht).

Kunde[4]) arbeitete an Hunden mit einem isolierten kleinen Magen nach Pawlow, doch scheinbar ohne Fundusfistel. Die Tiere erhielten täglich eine ausreichende Nahrungsmenge, die während der Versuchsdauer konstant blieb. Die durchschnittliche stündliche Saftmenge belief sich — unter der Voraussetzung, daß der große Magen leer war — auf 1,5—1,6 ccm, d. h. sie kam der üblichen nahe. Während einer 27tägigen Hungerperiode bei Wasser (ad libitum) sank diese Sekretion bei einem Hunde bis auf 1,2 ccm, bei einem anderen bis auf 1,1 ccm in der Stunde.

Nur die aus dem Laboratorium von Carlson hervorgegangene Arbeit Lims[5]) steht im Widerspruch mit den Ergebnissen Pawlows und Bickels sowie den obenerwähnten Untersuchungen. Die Versuche wurden an 20 Hunden vorgenommen, die einen isolierten kleinen Magen nach Pawlow, jedoch offenbar keine Fundusfistel hatten. Am Abend vor dem Versuch, um 6 Uhr, erhielten die Tiere Fleisch und Brot ad libitum zu fressen, wobei nicht bekannt ist, wieviel Nahrung sie aufnahmen. Die „Ruhesekretion" („basal secretion", wie Lim vorschlägt sie zu bezeichnen) schwankte pro Stunde bei den verschiedenen Hunden von 0,2—16,0 ccm (Tabelle 1 und 2 und Abb. 1). Außerdem schwankte sie an verschiedenen Tagen bei ein und demselben Hunde in sehr weiten Grenzen. Beispielsweise betrug die stündliche Saftmenge beim Hund I in den einzelnen Versuchen 0,2—1,4—4,2 ccm (Tabelle 1). Beim Hunde XV 2,0—2,8—1,0—1,5—8,5 ccm (Tabelle 2), und ähnlich war es in fast allen Fällen. Dementsprechend schwankte auch der prozentuale Salzsäuregehalt von 0,018—0,492. Der Verf. selbst gibt zu, daß man in den Fällen einer beträchtlichen Magensaftsekretion mit hoher Acidität — streng genommen — schwerlich von einer Ruhesekretion sprechen kann.

Doch gibt es noch einen wichtigen Umstand, der zu einer Ruhesekretion der Magendrüsen führen kann.

[1]) Keeton, R. W. u. F. C. Koch: The distribution of gastrin in the body. Americ. journ. of physiol. Bd. 37, S. 481. 1915.

[2]) Hull, M. u. R. W. Keeton: The existence of a gastric lipase. Journ. of biol. chem. Bd. 32, S. 127. 1917.

[3]) Sutherland, J. F.: Contributions to the physiology of the stomach. LVI. Gastric secretion in starvation. Americ. journ. of physiol. Bd. 55, S. 390. 1921.

[4]) Kunde, M. M.: The effect of prolonged fasting followed by realimentation on gastric secretion. Americ. journ. of physiol. Bd. 68, S. 389. 1924.

[5]) Lim, R. K. S.: On the relationship between the gastric acid response and the basal secretion of the stomach. Americ. journ. of physiol. Bd. 69, S. 318. 1924.

Nach den Beobachtungen sowohl älterer [Heidenhain, Lobassow, Orbeli, Krschyschkowski, Bickel und seiner Mitarbeiter[1])] als auch jüngerer Forscher [Litthauer[2]), Sawitsch[3]), Frouin[4]), Tomaszewski[5]), Sutherland[6]), Lim, Ivy und McCarthy[7])] zieht ein operativer Eingriff im Bereich des Magens, eine Isolierung des ganzen Magens, eine Durchtrennung der sekretorischen Nerven, beispielsweise im Heidenhainschen kleinen Magen, den Beginn einer spontanen Sekretion der Fundusdrüsen nach sich. Eine der Ursachen ihrer Entstehung ist offenbar die Unterbrechung der Vagusinnervation [doch nicht der Sympathicusinnervation, Ishido[8])]. So weist Litthauer[9]) darauf hin, daß vor intrathorakaler Durchschneidung der Nn. vagi beim Hunde mit Pawlowschem isolierten kleinen Magen keinerlei Nüchternsekretion vorhanden war. Nach erfolgter Durchschneidung sezernierte der kleine Magen kontinuierlich, doch unregelmäßig. Sawitsch[10]) stellte Versuche an mit Hunden, deren Pylorus isoliert und deren Fundusteil mit einer Fistel versehen war. Bei vier Hunden, bei denen der Pylorus durch einen Schnitt durch sämtliche Schichten völlig vom Magen abgetrennt war, ließ sich eine deutliche spontane Sekretion der Fundusdrüsen wahrnehmen, die zuweilen 70—95 ccm in der Stunde erreichte. Bei einem Hunde, bei dem die Verbindung des Pylorus mit dem Fundus durch eine serös-muskuläre Brücke aufrecht erhalten war, und folglich nicht sämtliche zum Pylorus führenden Vagusäste durchschnitten waren, fand eine spontane Sekretion nicht statt; die Reaktion im Magen war nicht selten alkalisch. Endlich hat Brestkin[11]) den Einfluß der hinteren Enteroanastomose auf die Arbeit des isolierten kleinen Magens nach Pawlow erforscht. Nach Ausführung der Enterostomose entstand eine sehr starke Hypersekretion. Eine Vernähung der Enteroanastomose hob diese Hypersekretion wieder auf.

Aus all diesem ergibt sich, daß ziemlich leicht bei Verletzungen des Magens resp. des isolierten kleinen Magens und seiner Nervenverbindungen eine Magensaftsekretion eintritt; doch folgt hieraus noch nicht, daß wir es in einem solchen Falle stets mit einer normalen Erscheinung zu tun haben.

Die wirkliche Ruhesekretion der Magendrüsen stellt offenbar etwas anderes dar. Magenschleim neutraler Reaktion übt, wenn er in entsprechenden Reaktiven zur Lösung gelangt, eine vielfältige Fermentwirkung aus [Takata[12]), Brestkin und Bykoff[13])]. Der von einem Tiere in nüchternem Zustande erhaltene Schleim

[1]) Siehe Babkin: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. S. 193. Berlin 1914. — Zitowitsch (Ebenda S. 182) beobachtete eine kontinuierliche Magensaftsekretion bei jungen Hunden mit einer Oesophagotomie und Magenfistel.

[2]) Litthauer, M.: Über die Folgen der Vagusdurchschneidung, insbesondere ihre Wirkung auf die Funktionen des Magens. Arch. f. klin. Chir. Bd. 113, S. 712. 1919—1920.

[3]) Sawitsch, W. W.: Zur Frage über den Mechanismus der zweiten Phase der Magensaftsekretion. Journ. Russe de physiol. Bd. 4, S. 155. 1922.

[4]) Frouin, A.: Action des chlorures de l'alimentation sur la sécrétion gastrique. Bull. de la soc. de chim. biol. Bd. 4, S. 435. 1922.

[5]) Tomaszewski, Z.: Über die chemischen Erreger der Magendrüsen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 171, S. 1. 1918.

[6]) Sutherland: Americ. journ. of physiol. Bd. 55, S. 390. 1921.

[7]) Lim, Ivy u. McCarthy: Anat. journ. of exp. physiol. Bd. 15, S. 13. 1925.

[8]) Ishido, B.: Hat die intrathorakale doppelseitige Durchschneidung des Grenzstranges des Sympathicus einen Einfluß auf die Magensekretion? Biochem. Zeitschr. Bd. 130, S. 151. 1922.

[9]) Litthauer: Arch. f. klin. Chir. Bd. 113, S. 712. 1919—1920.

[10]) Sawitsch: Journ. Russe de physiol. Bd. 4, S. 155. 1922.

[11]) Brestkin: Vortrag in der Chirurgischen Gesellschaft in Petrograd im Jahre 1923.

[12]) Takata: Journ. of biochem., Tokio Bd. 1, S. 107. 1922.

[13]) Brestkin, M. u. K. Bykoff: Die Rolle des Magenschleims in der Verdauung. Journ. Russe de physiol., Juni 1923.

ist reich an Fermenten, während der auf mechanischen Reiz gewonnene Schleim fermentarm ist. Das proteolytische Ferment des Schleimes verhält sich bei Verdünnung etwas anders als das Pepsin des Magensaftes. Indem sich der Schleim im Magensaft löst, gibt er an diesen sein Ferment ab [Brestkin und Bykoff[1])].

Durch welche Elemente werden der Schleim und seine Fermente sezerniert? Natürlich liegt die Annahme nahe, daß dieser Schleim ein Produkt des Deckepithels des Magens ist. Ein Umstand jedoch deutet darauf hin, daß hier offenbar andere sezernierende Elemente beteiligt sind. Bei Reizung der Nn. vagi beim Hunde beobachtete Uschakow[2]) die Absonderung eines „Schleimes" von alkalischer Reaktion, der reich an Pepsin war und kein Mucin enthielt. Der Forscher nahm sogar die Existenz besonderer schleimtreibender Nerven an. Sawitsch, Anrep und V. J. Pawlow[3]) sahen bei Wiederholung der Arbeit von Uschakows bei Reizung der Nn. vagi das gleiche Verhalten. Eine histologische Untersuchung ergab sehr unwesentliche Veränderungen im Deckepithel des Magens und beträchtliche Veränderungen in den Hauptzellen der Pepsindrüsen. Keeton und Koch[4]) sind der Auffassung, daß der Mechanismus der Pepsinsekretion weniger eng verknüpft ist mit dem Mechanismus der Sekretion von Säure und Flüssigkeit, als es diese beiden letzteren unter sich sind. Zeitweise sezernieren die Zellen der ersten Art scheinbar kontinuierlich. In anderen Fällen werden sie durch solche Erreger in Tätigkeit versetzt, die den Flüssigkeitsstrom an sich nicht ändern. (Siehe die Versuche von Keeton, Luckhardt und Koch mit Atropin im Abschnitt „Acidität des Magensaftes".) In Verbindung mit diesen Angaben, ist es angebracht, darauf aufmerksam zu machen, daß verschiedene Histologen geneigt sind, in den Verdauungsdrüsen das Vorkommen von drei und nicht nur von zwei verschiedenen Arten sekretorischer Zellen anzunehmen. So unterscheidet Aschoff[5]) zwischen Haupt-, Beleg- und Zwischenzellen. In den Drüsen des Fundus und des Körpers finden sich nur wenig Zwischenzellen. In großen Mengen sind sie zusammen mit Belegzellen in den Zwischendrüsen vorhanden, die zwischen Fundus und Pylorus liegen. Eine ähnliche Ansicht äußert Zimmermann[6]), der Haupt-, Beleg- und und Nebenzellen unterscheidet. Gerade erst unlängst kam Lim[7]), indem er die Ansichten von Bensley[8]) und Cade[9]) weiter entwickelte, zu dem Schlusse, daß man in den Pepsindrüsen nicht zwei, sondern drei Typen von Zellen unterscheiden müsse: Pepsin- (Haupt-) Zellen, säurebildende („oxyntic") Zellen (Belegzellen) und *schleimige Zellen* (mucoid cells). Diese letzteren unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Struktur von den *Schleimzellen* des Deckepithels. Abgesehen von den Fundusdrüsen, sind sie in den Kardia-, Pylorus- und Brunnerschen Drüsen vorhanden und nach der Ansicht des Forschers als

[1]) Brestkin, M. u. K. Bykoff: Zitiert auf S. 717.

[2]) Uschakow, W. G.: Zur Frage des Einflusses des Vagus auf die Magensaftsekretion beim Hunde. Dissert. St. Petersburg 1896.

[3]) Sawitsch, W. W.: Über die Acidität des Magensaftes. Nachr. d. Inst. P. F. Lesgaft, Petrograd, Bd. 5, S. 45. 1922.

[4]) Keeton u. Koch: Americ. journ. of physiol. Bd. 37, S. 481. 1915.

[5]) Aschoff, L.: Über die Dreiteilung des Magens mit besonderer Berücksichtigung der Schleimhautverhältnisse. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 201, S. 66. 1923.

[6]) Zimmermann, K. W.: Beitrag zur Kenntnis des Baues und der Funktion der Fundusdrüsen im menschlichen Magen. Ergebn. d. Physiol. Bd. 24, S. 281. 1925.

[7]) Lim, R. K. S.: The gastric mucosa. Quart. journ. of microscop. science Bd. 66, S. 187. 1922.

[8]) Bensley, R. R.: The structure of the mammalian gastric glands. Quart. journ. of microscop. science Bd. 41, S. 361. 1898.

[9]) Cade, A.: Étude de la constitution histologique normale etc. des glandes gastriques du fond chez les mammifères. Arch. d'anat. microscop. Bd. 4, S. 1. 1907.

ein Stadium in der Entwicklung der peptischen Zellen anzusehen. Möglicherweise legen diese Nebenzellen als weniger differenzierte Elemente auch beim Ruhezustand der anderen Elemente der Pepsindrüsen eine gewisse, übrigens sehr schwache Aktivität an den Tag und versehen den wirklichen mucinhaltigen Schleim des Deckepithels mit Fermenten.

Selbstverständlich bedürfen sowohl die erwähnten Tatsachen wie auch die auf sie gestützten Vermutungen einer weiteren experimentellen Bearbeitung. Es ist unbedingt erforderlich, genau den Verlauf der „spontanen Sekretion" aufzuklären sowie die Natur der sie beeinflussenden exogenen und endogenen Bedingungen: die Möglichkeit der Beteiligung anderer Drüsenelemente, beispielsweise der Belegzellen an dieser Sekretion usw. An dieser Stelle wollte ich nur zeigen, daß die derzeitigen Ansichten über die „kontinuierliche" Sekretion von Grund auf einer Revision unterzogen werden müssen.

Die Magensaftsekretion bedingende Faktoren.

Somit sinkt in den Zeiträumen zwischen jedesmaliger Nahrungsaufnahme bei normalen Versuchstieren die Tätigkeit der Fundusdrüsen praktisch auf Null ab; beim „zivilisierten" Menschen flaut sie ab, indem sie die Form einer Ruhesekretion annimmt. Ihr Entstehen oder ihre Verstärkung steht in Verbindung mit der Einwirkung der Speise sowohl auf die Receptoren für Gesichts-, Geruchs- und Gehörreize als auch auf die Schleimhaut der verschiedenen Teile des Verdauungskanals.

Reflektorische Phase der Magensekretion.

Die sog. „psychische" Magensaftsekretion ist eine Tatsache, auf die bereits im Jahre 1852 Bidder und Schmidt[1]) hingewiesen haben und die von Pawlow und seinen Schülern[2]) eine eingehende Bearbeitung erfahren hat. Der Anblick und der Geruch einer genießbaren Substanz sowie Geräusche, wie sie bei der Fütterung gewöhnlich entstehen, regen beim Hunde eine andauernde ($1^1/_2$ bis 3 stündige) Absonderung von Magensaft mit hoher Acidität und großem Pepsingehalt an. Das Latenzstadium der Sekretion beträgt 6—10 Minuten.

Zitowitsch[3]) hat festgestellt, daß es sich hier um die Erzeugung eines bedingten Reflexes, der auf die Fundusdrüsen wirkt, handelt, und Zeljony[4]) hat gezeigt, daß der Reflexbogen dieses bedingten Reflexes wie auch derjenige der bedingten Reflexe für die Speichelabsonderung über die Hirnrinde verläuft: bei Entfernung der Hirnrinde verschwindet dieser Reflex.

Die bedingten Reflexe auf die Magendrüsen können sowohl stimulierende wie hemmende sein. Die vorhandene Sekretion wird durch einige der bedingten Reflexe gehemmt [Festbinden des Tieres am Tische — Leconte[5]), Zeigen einer Katze — Bickel[6]) u. dgl. — Bönniger[7]), Cannon[8])].

[1]) Bidder, F. u. C. Schmidt: Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. S. 35. 1852.
[2]) Siehe Babkin: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. S. 104, 181, 185ff. Berlin 1914.
[3]) Zitowitsch, I. S.: Entstehung und Bildung natürlicher bedingter Reflexe. Dissert. St. Petersburg 1911.
[4]) Zeljony, G. P.: Ein Hund ohne Großhirnhemisphären. Verhandl. d. Ges. russ. Ärzte zu St. Petersburg 1911—1912, S. 50 u. 147.
[5]) Leconte, P.: Fonctions gastro-intestinales. Cellule Bd. 17, S. 293. 1900.
[6]) Bickel, A.: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Affekten auf die Magensekretion. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 31, S. 1829. 1905.
[7]) Bönniger, M.: Magenfunktion und Psyche. Dtsch. med. Wochenschr. 1913, S. 890.
[8]) Cannon, W. B.: Bodily changes in pain, hunger, fear and rage. New York: D. Appleton & Co. 1920.

Völlig analoge Daten erhielt man auch beim Menschen, sowohl an gesunden Personen als auch an Patienten mit einer Stenose der Speiseröhre und einer Magenfistel [Bulawinzow[1]), Umber[2]), Bickel[3]), Bogen[4]), Montelli[5]), Carlson[6]), Miller, Bergeim, Rehfuss und Hawk[7]), Schrottenbach[8])]. Schon bei bloßer Unterhaltung über schmackhafte Gegenstände sonderte die Schleimhaut eines bei einem Menschen zufällig vorhandenen isolierten kleinen Magens Magensaft ab (Cade et Latarjet[9])].

Die sekretorische und motorische Funktion des Magens werden beim Menschen leicht gehemmt im Falle „emotionaler" Zustände [Cannon[10]), Miller, Bergeim und Hawk[11]), Schrottenbach[12])] sowie während des Schlafs [Schrottenbach[12])].

Hypnotische Suggestion einer Nahrungsaufnahme, angenehmer oder unangenehmer seelischer Erlebnisse ändern den Verlauf der durch ein Probefrühstück hervorgerufenen Magensekretion beim Menschen und auch die sog. „Ruhesekretion" [Bennet und Venables[13]), Heyer[14]), Langheinrich[15]), Luckhardt und Johnston[16])].

Nicht nur die sekretorische Tätigkeit der Magendrüsen, sondern auch *die motorische Tätigkeit des Magens* ändert sich in positivem oder negativem Sinne unter dem Einfluß von Affekten [Best und Cohnheim[17]), Cannon[18])] und hypnotischer Suggestion. Dieser Umstand muß von denjenigen in Betracht gezogen werden, die die sekretorische Tätigkeit des Magens durch Bestimmung der Acidität in den Proben der fraktionierten Ausheberung bei Verabfolgung eines Probefrühstücks, d. h. in einem Teile des Mageninhalts, untersuchen.

[1]) Bulawinzow, A. I.: Psychischer Magensaft beim Menschen. Dissert. St. Petersburg 1903.

[2]) Umber, F.: Die Magensaftsekretion des gastrostomierten Menschen bei „Scheinfütterung" und Rectalernährung. Berlin. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 3.

[3]) Bickel, A.: Experimentelle Untersuchung über die Magensaftsekretion des Magens beim Menschen. Verhandl. d. 23. Kongr. f. inn. Med., München 1906, S. 481.

[4]) Bogen, H.: Experimentelle Untersuchungen über psychische und assoziative Magensaftsekretion beim Menschen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 117, S. 150. 1907.

[5]) Mantelli, C.: Untersuchungen über die Physiologie des Magens beim Menschen. Wien. klin. Wochenschr. Bd. 24, S. 451. 1911.

[6]) Carlson, A. I.: The control of hunger in health and disease. Chicago 1919.

[7]) Miller, R. I., O. Bergeim, M. E. Rehfuss u. Ph. Hawk: Gastric response to foods, X. The psychic secretion of gastric juice in normal man. Americ. journ. of physiol. Bd. 52, S. 1. 1920.

[8]) Schrottenbach, H.: Studien über den Einfluß der Großhirntätigkeit auf die Magensaftsekretion des Menschen. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie Bd. 69, S. 254. 1921.

[9]) Cade, A. u. A. Latarjet: Réalisation pathologique du petit estomac de Pawlow. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 7, S. 221. 1905.

[10]) Cannon, W. B.: Bodily changes in pain, hunger, fear and rage. New York: D. Appleton & Co. 1920.

[11]) Miller, R. I., O. Bergeim u. Ph. Hawk: The influence of anxiety on gastric digestion. Proc. of the soc. of exp. biol. a. med., New York, Bd. 17, S. 97. 1920.

[12]) Schrottenbach: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie Bd. 69, S. 254. 1921.

[13]) Bennet, J. T. u. J. T. Venables: The effect of the emotions on gastric secretion and motility in the human being. Brit. med. journ. 1920, Nr. 3122, S. 662.

[14]) Heyer, G. R.: Die Magensekretion beim Menschen, unter besonderer Berücksichtigung der psychischen Einflüsse. I. Saftmenge und eiweißverdauende Kraft. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 27, S. 227. 1921. — Heyer, G. R.: Die Magensekretion beim Menschen unter besonderer Berücksichtigung der psychischen Einflüsse. Ebenda Bd. 29, S. 11. 1921.

[15]) Langheinrich, O.: Psychische Einflüsse auf die Sekretionstätigkeit des Magens und des Duodenums. Münch. med. Wochenschr. Bd. 69, S. 1527. 1922.

[16]) Luckhardt, A. B. u. R. L. Johnston: Studies in gastric secretion. I. The psychic secretion of gastric juice under Hypnosis. Americ. journ. of physiol. Bd. 70, S. 174. 1924.

[17]) Best, F. u. O. Cohnheim: Über Bewegungsreflexe des Magendarmkanals. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 69, S. 113. 1910.

[18]) Cannon, W. B.: Bodily changes in pain, hunger, fear and rage. S. 13. New York 1920.

Luckhardt und Johnston[1]) beobachteten eine Erhöhung der Acidität in den Proben der fraktionierten Ausheberung bei Hypnotisierung der Versuchsperson. Was die Menge des Mageninhalts (in diesen Fällen wurde er offenbar alle 10 Minuten aus dem Magen abgehoben) anbetrifft, so nahm sie in diesem Falle im Vergleich mit dem Wachzustande ab (Tabelle 2). Bei Suggestion einer Nahrungsaufnahme erhöhte sich die Acidität noch mehr bis zu einer bestimmten Grenze (Zustand der „Sättigung"), ebenso wie auch die Menge des Mageninhalts zunahm (Tabelle 2 und 3).

Bei Hunden hat *der Schlaf* keinen Einfluß auf die Arbeit der Magendrüsen [Pawlow[2])]. Nach Johnston und Washeim[3]) findet während des Schlafes eine allmähliche Zunahme der Acidität des Mageninhalts beim Menschen (kontinuierliche Sekretion) im Laufe von 30 Minuten statt; nach dieser Zeit sinkt sie allmählich ab, bis sie nach $1^1/_2$ Stunden die Norm erreicht. Die Menge des während des Schlafes ausgepumpten Mageninhalts ist geringer als die im Wachzustande erhaltene. Hier liegen umgekehrte Beziehungen vor: mit einer Erhöhung der Acidität nimmt die Menge des Inhalts ab, und umgekehrt. Nach Danielpolu und Carniol[4]) hört während des Schlafes die Bewegung des Magens beim Menschen vollständig auf (Patient mit Stenose des Pylorus). Nach Johnston und Washeim[5]) ruft der Schlaf beim normalen Menschen, der unmittelbar vor dem Einschlafen ein Ewaldsches Probefrühstück erhalten hat, eine beträchtliche Verzögerung in der Magenentleerung, ein merkliches Ansteigen der Acidität des Inhalts und eine Verzögerung in der gewöhnlich darauf eintretenden Abnahme der Acidität hervor.

Sekretorische Wirkung der Speisesubstanzen von der Mundhöhle aus.

Das Hindurchpassieren der Speise durch die Mundhöhle und den Rachen regt eine vielstündige Magensaftsekretion an. Diese Tatsache ist mit völliger Sicherheit zuerst von Pawlow und Schumow-Simanowski[6]) an Hunden mit einer Oesophagotomie und Magenfistel festgestellt worden (sog. „Scheinfütterung"). Die Sekretion beginnt $4^1/_2$—10 Minuten nach Beginn der Scheinfütterung. Die Saftmenge ist nicht gleich bei Scheinfütterung mit verschiedenen Substanzen. Die stärkste Sekretion rufen in der Regel Fleisch und Brot, die schwächste Milch und Bouillon hervor.

Die Verdauungskraft des Saftes ist im allgemeinen eine hohe (ca. 5—6 mm nach Mett). Bei Scheinfütterung mit Fleisch und Brot ist sie jedoch höher als bei einer solchen mit Milch, *unabhängig von der Schnelligkeit der Magensaftsekretion* [Sokolow[7])].

Eine Reizung der Mundhöhle und des Rachens mit nichtgenießbaren Substanzen und Wasser regt die Tätigkeit der Magendrüsen nicht an [Ketscher[8])].

Wie bei den Speichelreflexen ist der Reiz auf die Mundhöhle natürlich auch ein komplizierter Reflex auf die Magendrüsen, dessen bedingter Anteil bei Entfernung der Hirnrinde fortfällt [Zeljony[9])]. Zitowitsch[10]) hat gezeigt, daß die

[1]) Luckhardt u. Johnston: Americ. journ. of physiol. Bd. 70, S. 174. 1924.
[2]) Pawlow, I. P.: Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden: I. F. Bergmann 1898.
[3]) Johnston, R. L. u. H. Washeim: Studies in gastric secretion. II Gastric secretion in sleep. Americ. journ. of physiol. Bd. 70, S. 247. 1924.
[4]) Danielpolu, D. u. A. Carniol: Influence du sommeil sur la motilité de l'estomac chez l'homme. Arch. des maladies de l'appar. dig. et de la nutrit. Bd. 13, S. 201. 1923.
[5]) Johnston u. Washeim: Americ. journ. of physiol. Bd. 70, S. 247. 1924.
[6]) Pawlow, I. P. u E. O. Schumow-Simanowski: Innervation der Magendrüsen beim Hunde Russkij Vrač 1890, Nr. 41.
[7]) Sokolow, A. P.: Über die psychische Beeinflussung der Absonderung von Magensaft. Forhändl. vid Nordiska Naturforskare och Läkaremötet, Helsingfors 1902, S. 32.
[8]) Ketscher, N. J: Reflex aus der Mundhöhle auf die Magensekretion. Dissert. St. Petersburg 1890.
[9]) Zeljony: Verhandl. d. Ges. russ. Ärzte zu St. Petersburg 1911—1912, S. 50 u. 147.
[10]) Zitowitsch: Dissert. St. Petersburg 1911.

Mundhöhle eine receptorische Oberfläche für unbedingte Reize, die die sekretorische Tätigkeit der Magendrüsen anregen, darstellt.

Die an Hunden bei Scheinfütterung erzielten Resultate wurden an Patienten mit einer Striktur der Speiseröhre und einer Magenfistel nachkontrolliert. *Die Versuche an Menschen ergaben bei der Mehrzahl der Forscher das gleiche Resultat wie die Tierexperimente*, nämlich daß der Scheingenuß eßbarer Substanzen die Magensaftsekretion anregt [Hornborg[1]), Umber[2]), Sommerfeld[3]), Bickel[4]), Kaznelson[5]), Bogen[6]), Carlson[7]), Bauer und Schur[8]), Friedrich[9]), Schrottenbach[10])]. Ein Reiz durch nichtgenießbare Substanzen hat nicht die Wirkung einer Sekretionserregung — ein Satz, der nochmals durch Carlson[7]) und Bauer und Schur[8]) — allerdings im Widerspruch mit Kaznelson[11]) — seine Bestätigung gefunden hat.

Reflektorische Wirkung der chemischen Erreger vom Fundusteil des Magens.

Keines von den chemischen Agenzien, die normalerweise in der Nahrung vorhanden sind, regt die Tätigkeit der Pepsindrüsen bei seiner Einwirkung auf die Schleimhaut des Fundusteils des Magens an [Gross[12]), Krshyschkowski[13]), Zeljony[14])]. Nur Alkohol [Gross[12])] und Histamin [Lim, Ivy und McCarthy[15])] erregen, wenn sie in den isolierten Fundusteil oder in den der Nerven beraubten isolierten kleinen Magen eingeführt werden, die Sekretion. Indes wirkt Alkohol auch bei Einführung ins Rectum, Histamin dagegen bei subcutaner Injektion.

Der Einfluß eines mechanischen Reizes auf die Sekretion der Fundusdrüsen.

Von Pawlow und seinen Schülern[16]) ist festgestellt worden, daß, wenn sich die Magendrüsen im Zustand der Ruhe befinden, die verschiedenartigsten mechanischen Reize auf die Schleimhaut des Fundusteils und der Magenwände nicht imstande sind, ihre Tätigkeit anzuregen. Befinden sich die Drüsen jedoch in Tätigkeit, so spielt, wie dies Krshyschkowski[17]) in demselben Laboratorium beobachtete, das durch die Konsistenz der Speise gegebene mechanische Moment eine gewisse Rolle: einen je größeren mechanischen Reiz auf den Fundusteil des

[1]) Hornborg, A. F.: Beiträge zur Kenntnis der Absonderungsbedingungen des Magensaftes beim Menschen. Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 15, S. 209. 1904.

[2]) Umber: Berlin. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 3.

[3]) Sommerfeld, P.: Zur Kenntnis der Sekretion des Magens beim Menschen Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1905, Suppl.-Bd. S. 455.

[4]) Bickel: Verhandl. d. 23. Kongr. f. inn. Med., München 1906, S. 481.

[5]) Kaznelson, H.: Scheinfütterungsversuche an erwachsenen Menschen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 118, S. 327. 1907.

[6]) Bogen: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 117, S. 150. 1907.

[7]) Carlson, A. J.: The control of hunger in health and disease. S. 240. Chicago 1919.

[8]) Bauer, J. u. M. Schur: Die Bedeutung des Kauaktes für die Sekretion des Magens Zeitschr. f. physikal. u. diät. Therapie Bd. 25, S. 397. 1921.

[9]) Friedrich, L. v.: Über den Einfluß des Kauaktes auf die Sekretion des Magens bei Gesunden und Kranken. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 28, S. 153. 1921.

[10]) Schrottenbach: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie Bd. 69, S. 254. 1921.

[11]) Kaznelson: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 118, S. 327. 1907.

[12]) Gross, W: Beitrag zur Kenntnis der Sekretionsbedingungen des Magens nach Versuchen am Hunde. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 12, S. 507. 1906.

[13]) Krshyschkowsky, N. K.: Neues Material betreffs der Physiologie der Magendrüsen beim Hunde. Dissert. St. Petersburg 1906.

[14]) Zeljony, G. P.: Material zur Physiologie der Magendrüsen Arch des sciences de biol., St. Petersburg, Bd. 17, Nr. 5. 1912.

[15]) Lim, Ivy u. Mc Carthy: Quart. journ. of exp. physiol. Bd. 15, S. 13. 1925.

[16]) Siehe Babkin: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. S. 119ff. Berlin 1914.

[17]) Krshyschkowsky: Dissert. St. Petersburg 1906.

Magens die Speise ausübt, um so stärker ist die Absonderung des Saftes bei sonst gleichen Bedingungen.

Die unlängst vorgenommenen Untersuchungen von Lim, Ivy und McCarthy[1]), die eine Zunahme der Magensaftsekretion bei Ausdehnung des nach Frémont[2]) völlig isolierten Magens vermittels eines Ballons wahrnahmen, müssen dieser letzteren Kategorie von Beobachtungen zugewiesen werden.

Wie Frouin[3]) schon im Jahre 1899 festgestellt hat, sondert der nach Frémont isolierte Magen nicht nur dann Saft ab, wenn das Tier zu fressen bekommen hat, sondern auch wenn es nüchtern ist. So erhielt man während 24 Stunden nach der Nahrungsaufnahme von einem Hunde 260 ccm (1. Versuch) und 216 ccm (2. Versuch), und von einem anderen Hunde 213 ccm (1. Versuch) und 184 ccm (2. Versuch). Ohne Nahrungsaufnahme jedoch, d. h. in der Zeit von der 24. bis zur 32. Stunde sezernierten dieselben Hunde 77 ccm und 82 ccm (1. Hund) bzw. 61 ccm und 57 ccm (2. Hund). Die Zusammensetzung des Saftes war in beiden Fällen eine verschiedene. Analoge Beziehungen beobachteten auch Lim, Ivy und McCarthy. Der Magen ihrer Hunde sonderte kontinuierlich Saft ab. Die Ausdehnung eines solchen Magens vermittels eines Ballons verstärkte die spontane Sekretion. Ein gleiches Resultat ergab auch die Ausdehnung anderer Magenpräparate (isolierte kleine Magen nach Pawlow, Heidenhain und Bickel). In allen Fällen war jedoch auch vor der Ausdehnung eine ziemlich beträchtliche Sekretion vorhanden (aus dem Pawlowschen kleinen Magen im Laufe 1 Stunde 3,8 ccm, aus dem Heidenhainschen kleinen Magen 4,5 ccm, in beiden Fällen mit hoher Acidität, aus dem Bickelschen kleinen Magen im ganzen 1,0 ccm mit niedriger Acidität; hier sank jedoch während der Ausdehnung selbst im Verlauf von 1 Stunde die Sekretion auf 0,9 ccm und ergab erst in der darauffolgenden Stunde 3,4 ccm). Eine Fundusfistel hatten diese Tiere nicht, und der Inhalt des großen Magens wurde keiner Untersuchung unterzogen (Tabelle 8, S. 46).

Selbstverständlich können diese Versuche mit den Versuchen Pawlows nicht verglichen werden, da die Bedingungen, unter denen das mechanische Agens in beiden Fällen zur Wirkung gelangte, völlig verschiedene waren. Daher ist das grundlegende Ergebnis der Arbeit von Lim, Ivy und McCarthy, daß „die mechanische Ausdehnung des Magens die Magensekretion beim Menschen und beim Hunde anregt", dahin abzuändern, daß „die Ausdehnung des Magens die vorhandene Sekretion der Magendrüsen verstärkt". Wünschenswert erscheint eine Wiederholung der Versuche von Lim, Ivy und McCarthy bei vollkommener Ruhe der Magendrüsen.

Aus vorstehendem ergibt sich, daß einstweilen noch kein ausreichender Grund dafür vorhanden ist, die Auffassung Pawlows, daß ein mechanischer Reiz als Erreger der Magensekretion nicht in Wirksamkeit tritt, fallen zu lassen.

Die Versuche von Lim, Ivy und McCarthy bilden jedoch einen interessanten Beitrag zu einer anderen kaum untersuchten Frage, nämlich zur Frage der *Beziehung zwischen den sekretorischen und motorischen Erscheinungen im Verdauungskanal*[1]). Lim, Ivy und McCarthy

[1]) Lim, Ivy u. McCarthy: Zitiert auf S. 722.

[2]) Frémont: L'estomac expérimentalement isolé. Bull. de l'acad. de méd. Bd. 34, S. 509. 1895.

[3]) Frouin, A.: Sur la sécrétion continue du suc gastrique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Ser. 11, Bd. 1, S. 498. 1899. — Frouin, A.: Sur l'acidité du suc gastrique. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 1, S. 447. 1899. — Frouin, A.: Actions des chlorures de l'alimentation sur la sécrétion gastrique. Bull. de la soc. de chim. biol. Bd. 4, S. 435. 1922. — Frouin, A.: Action des chlorures sur la sécrétion gastrique. Presse méd. Bd. 30, S. 1906. 1922.

[4]) Siehe B. P. Babkin u. H. Ishikawa: Einiges zur Frage über die periodische Arbeit des Verdauungskanals. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 147, S. 335. 1912. — Babkin, B. P.: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. S. 390. Berlin 1914. — Babkin, B. P.: Upon the influence of natural chemical stimuli on the movements of the small intestine. Bull. de l'acad. des sciences, Petrograd 1916, S. 999. — Melik-Megraboff, A. M.: Zur Frage der Innervation und der Bewegung des Dünndarms und der Sekretion seiner Drüsen bei rhythmischem Tetanisieren der Nn. vagi. Ber. d. Wissenschaftl. Forsch.-Inst. in Odessa Bd. 1, Nr. 2. 1923—1924. — Sinelnikow, E.: Über die Bewegungs- und Absonderungstätigkeit des Dünndarms beim Hunger. Ebenda Bd. 1, Nr. 6, 1923—1924. — Babkin, B. P.: Wechselbeziehung zwischen den sekretorischen und motorischen Prozessen im Verdauungskanal. Jubil.-Sammelschr. zu Ehren d. 75. Geburtstags von I. P. Pawlow. Arch. des sciences biol., Leningrad 1925. — Babkin, B. P.: The influence of natural chemical stimuli on the movements of the alimentary canal. Canadian med. assoc. journ., Juli 1925, S. 719.

registrierten bei ihren Versuchen sowohl die Sekretion als auch die Bewegung. Eine Ausdehnung des Magens vermittels eines Ballons verstärkte nicht nur die Sekretion, sondern auch die Bewegung des Organs. Bemerkt sei, daß eine erneut vorgenommene Ausdehnung (1—3 Stunden nach der ersten) sowohl die Sekretion als auch die Magenbewegung in geringerem Maße verstärkte als die erste Ausdehnung. Bei allmählicher Ausdehnung sinkt der Tonus der Magenwände, und eine derartige Spannung der Magenwände ist nicht ausreichend zu einer Verstärkung der Absonderung. Die Forscher bringen die beiden Erscheinungen nicht miteinander in ursächlichen Zusammenhang, was natürlich durchaus richtig ist. Doch haben wir noch keinerlei Anhaltspunkte dafür, wie es zu erklären ist, daß eine erhöhte Motilität des Darmes oder des Magens so oft mit einer verstärkten Sekretion einhergeht [Babkin[1])]. Vielleicht kann dies zum Teil erklärt werden durch gesteigerte Bewegungen der Schleimhaut selbst [Forssell[2])], in der nicht wenig Muskelelemente vorhanden sind [Lim[3])], sowie ferner durch eine Verzögerung des Lymphabflusses vom Organ infolge Zusammenpressung der Lymphgefäße durch die sich kontrahierenden Muskeln [King, Arnold und Church[4])].

Der ganze Erscheinungskomplex — beginnend mit dem Reiz auf die receptorischen Oberflächen des Auges, der Nase und des Ohres durch Anblick und Geruch der Speise usw., und abschließend mit der Aufnahme der Speise in den Fundusteil des Magens, nach dem Durchgang der Nahrung durch die Mundhöhle und die Speiseröhre — wirkt auf den nervös-sekretorischen Apparat der Magendrüsen ein. *Diese Phase der Magensekretion wurde als erste oder reflektorische Phase bezeichnet.*

Der Pylorus.

Im Gegensatz zur Schleimhaut des Fundusteils, deren chemische und mechanische Reizung auf die Tätigkeit der Fundusdrüsen keinen oder nur unbedeutenden Einfluß ausüben, *ist die Schleimhaut des Pylorusteils als die Stelle anzusehen, von der aus verschiedene Einflüsse die Sekretion des Fundusmagensaftes anregen und sie quantitativ wie qualitativ modifizieren können.*

Dies ergibt sich vor allem aus den Versuchen mit Beseitigung der ersten reflektorischen Phase [Lobassow[5])] durch unmittelbare Einführung von Nahrung in den Magen durch eine Magenfistel. Die Saftabsonderung ist hierbei bedeutend schwächer als bei Genuß einer gleichen Menge derselben Nahrung, die Dauer der Absonderung größer und die Verdauungskraft geringer (2,5—4 mm nach Mett). Daß die Sekretion in diesem Falle von der Einwirkung der Speisesubstanzen oder ihrer Umwandlungsprodukte hauptsächlich auf die Schleimhaut des Pylorus und nicht des Zwölffingerdarms oder Dünndarms abhängt, zeigen die Versuche von Sokolow[6]) und Lönnquist[7]). Diese Forscher experimentierten mit Hunden, die einen isolierten kleinen Magen nach Pawlow, eine Magenfistel und eine Duodenalfistel hatten; hierbei war der Magen an der Grenze des Pylorus völlig vom Duodenum abgesondert. Die Einführung von Speisesubstanzen oder chemischen Erregern in den isolierten Magen ergab eine bedeutend stärkere Absonderung von Magensaft als ihre Einführung in den Zwölffingerdarm. Somit kann man von einer *zweiten chemischen Phase* der Tätigkeit der

[1]) Babkin, B. P.: Canadian med. assoc. journ., Juli 1925, S. 719.

[2]) Forssell, G.: Studies of the mechanism of movement of the mucous membrane of the digestion tract. Americ. journ. of roentgenol. a. radium therapy Bd. 10, S. 87. 1923.

[3]) Lim, R. K. S.: The gastric mucosa. Quart. journ. of microscop. science Bd. 66, S. 187. 1922.

[4]) King, C. E., L. Arnold u. J. G. Church: The physiological rôle of the intestinal mucosal movements. Americ. journ. of physiol. Bd. 61, S. 80. 1922.

[5]) Lobassow, I. O.: Die sekretorische Arbeit des Magens beim Hunde. Dissert. St.Petersburg 1906.

[6]) Sokolow, A. P.: Zur Analyse der sekretorischen Arbeit des Magens beim Hunde. Dissert. St. Petersburg 1904.

[7]) Lönnquist, B.: Beiträge zur Kenntnis der Magensaftabsonderung. Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 18, S. 194. 1906.

Magendrüsen sprechen, zum Unterschied von der *ersten reflektorischen*, und von der *dritten oder Darmphase*[1]).

Einen weiteren Beweis dafür, daß die Oberfläche des Pylorus als die Stelle anzusehen ist, von der aus die Einflüsse auf die Fundusdrüsen zur Entfaltung gelangen, liefern die Versuche von Zeljony und Sawitsch[2]) und Volborth[3]). Diese Forscher stellten Untersuchungen an Hunden an, die einen isolierten Pylorus, eine Fundusfistel und eine Gastroenterostomose hatten. Sie führten verschiedene Substanzen in den isolierten Pylorus ein und beobachteten die Sekretion aus dem Fundusteil. Edkins und Tweedy[4]) führten bei einer Katze unter Narkose verschiedene Substanzen durch den Zwölffingerdarm in den vermittels eines Ballons vom Fundusteil abgesonderten Pylorus ein. Auf eine Sekretion schlossen sie aus der Veränderung der Reaktion und der Zusammensetzung der in den Fundusteil eingegossenen physiologischen Kochsalzlösung.

Nachstehend aufgeführte Substanzen erweisen sich bei Einwirkung auf die Oberfläche des Pylorus als Erreger der Sekretion der Magendrüsen.

In sämtlichen weiter unten angeführten Versuchen ist sowohl die erste wie auch die dritte Phase der Magensekretion ausgeschlossen. Die chemischen Agenzien vermochten nur auf den Pylorus- und bei einigen Versuchen auf den Fundusteil des Magens zu wirken. Da jedoch die chemischen Reize des Fundusteils auf die Tätigkeit der Pepsindrüsen keinen Einfluß ausüben, so gibt die Tabelle eine *Übersicht über die chemischen Agenzien, die die Arbeit der Fundusdrüsen von der Oberfläche des Pylorus aus anregen.*

Fleisch mit Wasser [Sokolow[5]), Lönnquist[6])].
Wasser [Sokolow[5]), Lönnquist[6])].
Kochsalzlösungen [Lönnquist[6]), Sawitsch und Zeljony[7]), Frouin[8])].
Extraktivstoffe des Fleisches (Liebigs Fleischextrakt u. a.) [Sokolow[5]), Lönnquist[6]), Sawitsch und Zeljony[7]), Edkins und Tweedy[9])].
Produkte der Eiweißverdauung (Albumosen, Peptone) [Sokolow[5]), Lönnquist[6])].
Seife [Sawitsch und Zeljony[7])].
Milchsäure [Sokolow[5]), Lönnquist[6])].
Buttersäure [Sokolow[5]), Lönnquist[6])].
Essigsäure [Sawitsch und Zeljony[7])].
Speichel [Sokolow[5])].
Pankreassaft [Sokolow[5])].
Galle [Sokolow[5])].
Soda [Lönnquist[6]), Sawitsch und Zeljony[7])].
Dextrose und Dextroselösungen [Edkins und Tweedy[9])].
Extrakte aus Bete, Schnittkohl und Mohrrüben [Volborth[10])].
Alkohol [Lönnquist[6])]; doch wirkt Alkohol auch vom Magen und vom Rectum aus[11]) safttreibend [Gross[12])].

---

[1]) Babkin, B. P.: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. S. 169. Berlin 1914.

[2]) Sawitsch, W. u. G. Zeljony: Zur Physiologie des Pylorus. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 150, S. 128. 1913. — Zeljony, G. P.: Contribution à la physiologie des glandes stomacales. Arch. des sciences biol., St. Petersburg Bd. 17, Nr. 5. 1912. — Zeljony, G. P. u. W. W. Sawitsch: Über den Mechanismus der Magensekretion. Verhandl. d. Ges. russ. Ärzte zu St. Petersburg, Januar bis Mai 1911—1912.

[3]) Volborth, G. W.: L'influence de legume sur la sécrétion du suc gastrique. Journ. Russe de physiol. Bd. 3, S. 250. 1921.

[4]) Edkins, J. S. u. M. Tweedy: The natural channels of absorption evoking the chemical mechanism of gastric secretion. Journ. of physiol. Bd. 38, S. 263. 1908.

[5]) Sokolow: Dissert. St. Petersburg 1904.

[6]) Lönnquist: Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 18, S. 194. 1906.

[7]) Sawitsch u. Zeljony: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 150, S. 128. 1913.

[8]) Frouin: Bull. de la soc. de chim. biol. Bd. 4, S. 435. 1922; Presse méd. Bd. 30, S. 1906. 1922.

[9]) Edkins u. Tweedy: Journ. of physiol. Bd. 38, S. 263. 1908.

[10]) Volborth: Journ. Russe de physiol. Bd. 3, S. 250. 1921.

[11]) Siehe Literatur bei Babkin: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen, S. 169. Berlin 1914, sowie bei G. P. Zeljony u. W. W. Sawitsch: Sur la sécrétion de la pepsine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 77, S. 50. 1914.

[12]) Gross: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 12, S. 507. 1906.

Salzsäure (0,5proz. Lösung) *hemmt die Sekretion der Fundusdrüsen* von der Oberfläche des Pylorus aus [Sokolow[1])].

Die Bedeutung des Pylorus als Angriffspunkt der Sekretionsreize ist durch die Arbeiten Smidts[2]) an Hunden mit einem isolierten kleinen Magen und an chirurgischen Patienten unterstrichen worden.

Bei Vornahme einer Resektion des Pylorusteiles bei einem Hunde mit isoliertem kleinen Magen nach Pawlow (Billroth I, Resektion des antralen Magenteiles einschließlich des Pylorusmuskels; Billroth II, Resektion der Pars pylorica mitsamt dem Brunnerschen Teil des Duodenums; Resektion nur des Musculus pylori u. a.) beobachtete Smidt ein Ausfallen der zweiten Phase der Magensekretion. Nach seiner Ansicht kann eine „Inacidität" des sezernierten Magensaftes nur im Falle einer Entfernung der gesamten Pars centralis des Magens mitsamt dem Musculus pylori erreicht werden. Völlig analoge Daten erhielt er an klinischem Material (2. Arbeit).

Im Widerspruch mit allen oben dargelegten Tatsachen stehen die Ergebnisse von Ivy und Whitlow[3]).

Die Forscher arbeiteten an Hunden mit Pawlowschem isolierten kleinen Magen und mit völlig isoliertem Pylorus. Die Verbindung des Magens mit dem Darm wurde vermittels Gastroduodenostomie aufrechterhalten. Eine Fundusfistel war nicht vorhanden. Aus dem isolierten kleinen Magen sonderte sich kontinuierlich Saft mit ziemlich hoher Acidität (0,16—0,30%) ab, ein nach operativen Maßnahmen am Magen gewöhnlich vorhandener Zustand von Hypersekretion. Die Einführung (für 1 Stunde) von $^{n}/_{10}$-Salzsäure, Magensaft, Gastrin, frischem Fleischextrakt und Liebigs Fleischextrakt, von Dextrose- und Peptonlösung in den isolierten Pylorus änderte den Verlauf der spontanen Sekretion nicht.

Diese einzige negative Tatsache in der gesamten Literatur vermag natürlich nicht die sich aus allen anderen Befunden ergebende Bedeutung des Pylorus für die zweite Phase der Magensekretion in Frage zu stellen. Wenn auch die Hunde von Ivy und Whitlow sich in ziemlich schlechtem Zustande befanden [von 6 Hunden blieben nur zwei 4 und 7 Monate am Leben, die übrigen verendeten nach einigen Wochen, und 10—15 Tage lang vor dem Tode waren alle Tiere schwerkrank, dagegen findet sich bei Sawitsch[4]) z. B. der Hinweis, daß einer seiner Hunde nach operativer Isolierung des Pylorus noch $3^{1}/_{2}$ Jahre lang lebte und an Knochenerweichung zugrunde ging], so liegt doch vermutlich nicht hierin die Ursache der negativen Ergebnisse der Versuche dieser Forscher.

Sawitsch[5]) weist auf eine außerordentlich interessante Erscheinung hin. Während der Periode starker Hypersekretion ergab schon allein die Einführung einer physiologischen Kochsalzlösung in den isolierten Pylorus nicht selten eine maximale, doch meist nur eine verhältnismäßig geringe Verstärkung der Sekretion aus dem großen Magen. Ein Ersatz der physiologischen Kochsalzlösung durch starke Lösungen von Liebigs Fleischextrakt oder Essigsäure ergab keine weitere Erhöhung der Saftsekretion. Überdies trat die Wirkung der chemischen Erreger aus dem Pylorus nicht sofort in die Erscheinung: man mußte den Reiz regelmäßig Tag für Tag anwenden, um schließlich einen deutlichen Effekt zu erzielen. Offensichtlich hatte eine Störung der Integrität der neuro-muskulären Elemente sowohl des Fundusteils als auch des Pylorus einen Einfluß auf die Aktivität beider Teile des Magens. Somit bedürfen diese Versuche von Ivy

[1]) Sokolow: Zitiert auf S. 725.

[2]) Smidt, H.: Experimentelle Studien an nach Pawlow isolierten kleinen Magen über die sekretorische Arbeit der Magendrüsen nach den Resektionen Billroth I und II sowie nach der Pylorusausschaltung nach v. Eiselsberg. Arch. f. klin. Chir. Bd. 125, S. 26. 1923. — Smidt, H.: Über Magensektionen und Magenchemismus. Ebenda Bd. 130, S. 307. 1924.

[3]) Ivy, A. C. u. J. E. Whitlow: The gastric theory put to physiological test. Americ. journ. of physiol. Bd. 60, S. 578. 1922.

[4]) Sawitsch, W. W.: Die Rolle des Pylorus in der Pepsinsekretion durch die Fundusdrüsen. Journ. Russe de physiol. Bd. 4, S. 165. 1922.

[5]) Sawitsch, W. W.: Zur Frage über den Mechanismus der zweiten Phase der Magensaftsekretion. Journ. Russe de physiol. Bd. 4, S. 155. 1922.

und Whitlow einer Wiederholung. Außerdem vermochten Ivy und Whitlow in der erwähnten Arbeit nicht die Ergebnisse von Edkins und Tweedy[1]) hinsichtlich der Anregung der Magensekretion bei Einführung verschiedener chemischer Substanzen in den Pylorus an akuten Versuchen zu bestätigen.

Der hypersekretorische Zustand der Fundusdrüsen bei Isolierung des Pylorus stellt zweifellos ein die Versuchsresultate verdunkelndes Moment dar. Die Bedenken hinsichtlich der sekretorischen Wirkung der verschiedenen Erreger aus dem Pylorus auf die Fundusdrüsen werden jedoch durch den Umstand behoben, daß Zeljony und Sawitsch[2]) über Hunde verfügten, bei denen die Innervation des Pylorus erhalten war (durch eine den Fundus mit dem Pylorus verbindende serös-muskuläre Brücke). Eine Hypersekretion war bei diesen Tieren nicht vorhanden, und die Reaktion im großen Magen war gewöhnlich alkalisch. Die chemischen Erreger der zweiten Phase wirkten bei diesen Hunden genau so, wie bei den Tieren mit völlig isoliertem Pylorus.

Eine Einwirkung auf die Oberfläche des Pylorus verändert jedoch die Sekretion der Fundusdrüsen nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ. Der Saft der zweiten chemischen Phase ist gewöhnlich arm an Pepsin. Doch schon Lobassow[3]) wies darauf hin, daß sich, wenn man in den Magen Stärkestückchen, die in einer Lösung von Liebigs Fleischextrakt gekocht waren, oder Stückchen ausgekochten Fleisches hineinbrachte (unter Ausschluß der ersten reflektorischen Phase), ein an Pepsin reicher Saft ergab. Zeljony und Sawitsch[4]) und Sawitsch[5]) haben gezeigt, daß ein mechanischer Reiz auf die Schleimhaut des Pylorus den Fermentgehalt in dem Fundussaft, dessen Absonderung durch irgendeinen sekretorischen chemischen Erreger hervorgerufen wurde, erhöht (bis um das Neunfache).

Die sekretionsfördernde und -hemmende Wirkung der verschiedenen Substanzen vom Duodenum und Dünndarm aus.

Die sekretorische Wirkung der verschiedenen Substanzen auf die Funktion der Magendrüsen vom Duodenum und vom Dünndarm aus ist bedeutend schwächer als von der Oberfläche des Pylorus.

Die Einführung nachstehend angegebener Substanzen in den Zwölffingerdarm regte die Sekretion der Magendrüsen an:

Wasser [Lönnquist[6]), Sutherland[7]), Ivy, Lim und McCarthy[8])].
Fleisch und Wasser [Sokolow[9])].
Fleisch [Ivy, Lim und Mc Carthy[8])].
Liebigs und Herzens Fleischextrakte [Sokolow[9]), Lönnquist[6]), Edkins und Tweedy[1]), Ivy, Lim und McCarthy[8])].
Produkte der Eiweißverdauung, Peptone [Leconte[10]), Ivy, Lim und Mc Carthy[8])].
Fleischsaft [Leconte[10]); nach Ivy, Lim und McCarthy regt er die Sekretion erst nach 1—2 Stunden an].
Milch [Ivy, Lim und McCarthy[8])].

[1]) Edkins u. Tweedy: Journ. of physiol. Bd. 38, S. 263. 1908.
[2]) Zeljony u. Sawitsch: Verhandl. d. Ges. russ. Ärzte zu St. Petersburg, Januar bis Mai 1911—1912, sowie ferner Sawitsch: Journ. Russe de physiol. Bd. 4, S. 155. 1922.
[3]) Lobassow: Dissert. St. Petersburg 1896.
[4]) Zeljony u. Sawitsch: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 77, S. 50. 1914.
[5]) Sawitsch, W. W.: Zitiert auf S. 726, Fußnote 4.
[6]) Lönnquist: Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 18, S. 194. 1906.
[7]) Sutherland: Americ. journ. of physiol. Bd. 55, S. 258. 1921.
[8]) Ivy, A. C., R. K. S. Lim u. J. E. Mc Carthy: Contributions to the physiology of gastric secretion. II. The intestinal phase of gastric secretion. Quart. journ. of exp. physiol. Bd. 15, S. 55. 1925.
[9]) Sokolow: Dissert. St. Petersburg 1904.
[10]) Leconte, P.: Fonctions gastro-intestinales. Cellule Bd. 17, S. 307. 1900.

β-Alanin und Histamin [Ivy, Lim und McCarthy[1])].
$MgSO_4$ [Cohnheim und Dreyfuss[2]), Sato[3])].
Saponin 0,5% [Ivy, Lim und McCarthy[1])].
Gemischte Nahrung [Frouin[4]), Ivy, Lim und McCarthy[1])].

Nach Tomaszewski[5]) regen weder Produkte der Eiweißverdauung, noch Extraktivstoffe des Fleisches, noch Salze, noch Wasser die Magensaftsekretion aus dem Zwölffingerdarm an, während aus dem Magen die ersten beiden Substanzen safttreibend wirken.

Anmerkung. Die Versuche von Sokolow und Lönnquist wurden ausgeführt an Hunden mit einem nach Pawlow isolierten kleinen Magen, einer Magen- und Duodenalfistel und Abtrennung des Magens an der Grenze des Zwölffingerdarms. — Leconte bediente sich eines Hundes mit einer Duodenal- und Magenfistel. Die Lösungen wurden in den Zwölffingerdarm eingeführt und der Magen vermittels eines Ballons vom Darm abgesondert. — Edkins und Tweedy arbeiteten unter den Bedingungen eines akuten Versuchs. — Cohnheim und Dreyfuss hatten einen Hund mit einer Magen- und Duodenalfistel. Die zu untersuchenden Substanzen wurden in den Darm mit einem dünnen Gummiröhrchen eingeführt, das an der Duodenalkanüle befestigt war und ziemlich tief in das Duodenum in analer Richtung eindrang. — Sato arbeitete an Hunden mit einem nach Pawlow isolierten kleinen Magen und seitlicher Duodenalfistel. — Sutherland stellte seine Untersuchungen an Hunden mit einem nach Pawlow und einem nach Heidenhain isolierten kleinen Magen an. Er führte Wasser durch eine Sonde in den Magen oder durch die Duodenalfistel ein. — Tomaszewski wendete die gleiche Methode an wie Leconte. — Frouin sowie Ivy, Lim und McCarthy hatten Hunde mit einem nach Frémon völlig isolierten kleinen Magen zu ihrer Verfügung. Das untere Ende der Speiseröhre war mit dem oberen Ende des Duodenums zusammengenäht. In den Magen, der einen geschlossenen Sack darstellte (sein Kardia- und sein Pylorusende waren vernäht), führte eine Öffnung oder eine gewöhnliche Metallfistel. Die Vagi waren bei der Operation durchschnitten. Solche Hunde können bekanntlich nur sehr geringe Speisemengen auf einmal in den Darmkanal einführen. Die Diät der Hunde Frouins bestand aus 500 g Pferdefleisch und 200 g gekochtem Reis. Die Hunde von Ivy, Lim und McCarthy fraßen ihr Futter allmählich (100—200 g Fleisch, 100—200 g Brot und 500 ccm Milch) im Verlaufe von einigen Stunden auf (z. B. beim Versuch Tabelle 1 im Laufe von 7 Stunden). Die Latenzperiode der Magensekretion betrug 1—3 Stunden. Der Magen befand sich natürlich im Zustande der Hypersekretion. Die Einführung verschiedener Substanzen verstärkte sie im allgemeinen sehr unbedeutend und nicht konstant (beispielsweise HCl, das sie bisweilen sogar hemmte). Nur bei gemischter Nahrung und pepsinierter Milch war die Absonderung etwas lebhafter. Ivy, Lim und McCarthy überschätzen die Bedeutung der Darmphase der Magensekretion. So wurden z. B. nach einer Nahrungsaufnahme von 150 g Fleisch, 100 g Brot und 500 ccm Milch insgesamt während 20 Stunden vom Magen 202,2 ccm sezerniert. Hierbei befand sich der Magen im Zustande der Hypersekretion. Durchschnittlich gelangten in den Stunden vor der Nahrungsaufnahme 5 ccm Saft zur Absonderung, folglich im Verlaufe von 20 Stunden ca. 100 ccm. Somit entfallen auf den Anteil der Darmphase im ganzen ca. 100 ccm. Auch bei den Frouinschen Hunden (s. oben „Der Einfluß eines mechanischen Reizes auf die Sekretion der Fundusdrüsen") verstärkte die Nahrungsaufnahme die spontane Sekretion sehr unbedeutend. Hingegen sezerniert beispielsweise auf Aufnahme von 200 g Fleisch der isolierte kleine Magen ca. 40 ccm im Laufe von 7—$7\frac{1}{2}$ Stunden [Chishin[6])] und folglich der große Magen ca. 400 ccm in derselben Zeit. Carlson[7]) schätzt die Menge des beim Menschen auf ein übliches Mittagessen zur Absonderung gelangenden Magensaftes auf etwa 700 ccm im Laufe von 5 Stunden. Die Versuche von Ivy, Lim und Mc Carthy sind jedoch lehrreich insofern, als sie die Bedeutung der Überfüllung des Darmkanals mit Speisemassen dartun, die von den Verdauungssäften nicht gehörig verarbeitet sind. Noch 20 Stunden nach Beginn der Nahrungsaufnahme arbeiteten die Magendrüsen ihrer Hunde in erhöhtem Maße (Tabelle 1 Versuch mit gemischter Nahrung), eine gute Illustration zu der obenberührten Frage über die „Ruhesekretion" beim Menschen. Infolge chronischer Überladung seines

[1]) Ivy, A. C., R. K. S. Lim u. J. E. Mc Carthy: Zitiert auf S. 727.

[2]) Cohnheim, O. u. G. L. Dreyfuss: Zur Physiologie und Pathologie der Magenverdauung. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 58, S. 50. 1908.

[3]) Sato: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 91, S. 1. 1914.

[4]) Frouin: Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 1, S. 447. 1899.

[5]) Tomaszewski, Z.: Über chemische Erreger der Magendrüsen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 171, S. 1. 1918.

[6]) Chishin: Dissert. St. Petersburg 1894. — Siehe Babkin: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. S. 96 u. 113. Berlin 1914.

[7]) Carlson, A. J.: The control of hunger in health and disease. S. 245. Chicago 1919.

Darmkanals befindet sich der „zivilisierte" Mensch vermutlich in der Lage des Hundes mit ausgeschaltetem Magen.

Der Versuch von Ivy und McIlvain[1]), die Arbeit der Drüsen eines nach Pawlow oder Heidenhain isolierten kleinen Magens durch Einführung verschiedener Substanzen in die Thirysche Fistel des Dünndarms anzuregen, kann infolge methodischer Mängel nicht als beweisend angesehen werden. Bei der Mehrzahl der Tiere, die nur 1—9 Monate am Leben blieben, war eine Fundusfistel nicht vorhanden. Infolgedessen fand keine Kontrolle darüber statt, was im großen Magen vorging. Die sog. „continuous secretion" schwankte in bezug auf Quantität und Acidität des Saftes innerhalb beträchtlicher Grenzen. Einige Substanzen (z. B. Salzsäure) wurden in solchen Konzentrationen (beispielsweise $^n/_{10}$) eingeführt, daß der Inhalt der isolierten Darmschlinge nach Anwendung der Säure dunkelbraun wurde und der Darm im Verlauf von mehreren Tagen auf Reize nicht reagierte. Wie schon im Jahre 1904 Kaznelson[2]) gezeigt hat, werden nur 0,1—0,15proz. HCl-Lösungen von der Schleimhaut vertragen. Bei Anwendung stärkerer Konzentrationen gerät sie in einen krankhaften Zustand, der auch auf die Funktion des Magens einen Einfluß ausübt. Außerdem weisen Ivy und McIlvain darauf hin, daß bei erstmaligen Einführungen der Erreger in den isolierten Darmabschnitt beim Hunde oft Erbrechen und Defäkation eintrat. Es ist sehr fraglich, ob bei diesen Versuchen ein rein sekretorischer Effekt der verschiedenen Substanzen auf die Magendrüsen vom Darm aus vorlag. Die Latenzperiode betrug im Durchschnitt 45 Minuten. Bei einem Hunde mit einer Magenfistel und bei einem anderen mit einer Duodenal- und Thiryschen Fistel beobachteten die Forscher selbst ein Regurgitieren der Duodenalsäfte, das der Magensekretion vorausging. Sie nehmen jedoch — übrigens ohne ausreichenden Grund — an [Versuche Ivys[3]) an Menschen], daß die Duodenalsäfte nicht imstande sind, die Magensaftsekretion anzuregen. Eine Wiederholung dieser Versuche bei voller Kontrolle dessen, was im großen Magen vorgeht, ist unbedingt erforderlich. Nach Ivy und McIlvain erwiesen sich als besonders starke Dauererreger der Magensekretion vom Duodenum und Dünndarm aus: Salzsäure $^n/_{10}$—$^n/_{20}$ ($^n/_{80}$ übte fast gar keine Wirkung aus), 10proz. Äthylalkohol, 5proz. Seifelösung, 10proz. Glycerinlösung, Infus von faulem Fleisch, frischer Spinatextrakt, Histaminlösung 1:1000, Epinephrinlösung 1:5000, 10proz. Wittepeptonlösung u. a.

Nachstehend aufgeführte Substanzen *hemmen* bei Einwirkung auf Duodenum und Dünndarm *die Sekretion des Magensafts*.

Fett [Sokolow[4]), Lönnquist[5])].

0,5proz. Salzsäure [Sokolow[4]), Cohnheim und Marchand[6])].

Magensaft [Sokolow[4])].

Konzentrierte Kochsalzlösungen [Sokolow[4]), Lönnquist[5]), Cohnheim und Dreyfuss[7]), Sato[8])].

[1]) Ivy, A. C. u. G. B. Mc Ilvain: The exitation of gastric secretion by application of substances to the duodenal and jejunal mucosa. Americ. journ. of physiol. Bd. 67, S. 124. 1923—1924.

[2]) Kaznelson, L. S.: Die normale und pathologische Erregbarkeit der Duodenalschleimhaut. Dissert. St. Petersburg 1904. — S. auch Babkin: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. S. 200 u. 379. Berlin 1914.

[3]) Ivy, A. C.: Contributions to the physiology of the stomach. XLVII. Gastric secretion and urine ammonia. Americ. journ. of physiol. Bd. 46, S. 340. 1918. — Der Grund Ivys für eine Verneinung der sekretorischen Bedeutung der Duodenalsäfte ist folgender: Wurden einem Menschen 200 ccm $^n/_{20}$-HCl in das Duodenum eingespritzt, so fand eine Zurückwerfung und eine Magensekretion statt; wurden jedoch in das Duodenum 200 ccm 5proz. $NaHCO_3$ eingespritzt, so fand zwar eine Zurückwerfung statt, eine Sekretion blieb jedoch aus. Aus Tabelle 12 ist indes ersichtlich, daß im letzteren Falle ein starkes Erbrechen eintrat, nach welchem es im Verlaufe einiger Zeit nicht gelang, etwas aus dem Magen aufzufangen. — Im Gegensatz zu diesem Forscher bestätigen Kanders und Porges (Der Einfluß des Duodenalinhalts auf die Magensekretion. Wien. klin. Wochenschr. Bd. 35, S. 838. 1922) gerade das Gegenteil, nämlich, daß Säure aus dem Zwölffingerdarm die Magensaftsekretion hemmt und Alkali sie verstärkt.

[4]) Sokolow: Dissert. St. Petersburg 1904.

[5]) Lönnquist: Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 18, S. 194. 1906.

[6]) Cohnheim, O. u. F. Marchand: Zur Pathologie der Magensaftsekretion. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 63, S. 41. 1909.

[7]) Cohnheim u. Dreyfuss: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 58, S. 50. 1908.

[8]) Sato, S.: Direkter Beweis, daß es nach Kochsalz- und Magnesiumsulfatinfusionen in den Darm keine pathologischen Veränderungen in der prozentualen Säurekonzentration des reinen Magensaftes im Sinne O. Cohnheims gibt. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 91, S. 1. 1914.

25proz. Traubenzuckerlösung [Leconte[1])].
25proz. Rohrzuckerlösung [Leconte[1])].
Soda [Pimenow[2])].

Bei Einwirkung von Fett vermindert sich nicht nur die Menge des zur Absonderung gelangenden Saftes, sondern es sinkt auch seine Verdauungskraft und Acidität. Die Latenzperiode der Saftabsonderung dehnt sich aus [Lobassow[3]) Wirschubski[4]), Gordejew[5])].

Anmerkung. Der Charakter der Operationen, die von den Forschern, welche die in dieser Tabelle aufgeführten Untersuchungen anstellten, an den Tieren vorgenommen wurden, ist in der vorhergehenden Zusammenstellung angegeben. Pimenow bediente sich eines Hundes mit einem nach Pawlow isolierten kleinen Magen.

Hinsichtlich der Wirkung von Alkalien auf die Magensekretion bestehen bis jetzt noch Meinungsverschiedenheiten [s. Carlson[6])], obwohl man annehmen kann, daß die grundlegenden Tatsachen schon längst festgestellt sind[7]). Natriumbicarbonat regt die Magensaftsekretion von der Oberfläche des Pylorus aus an (Lönnquist, Sawitsch und Zeljony). Folglich wird $NaHCO_3$ in allen Fällen, wo man es *zusammen mit der Nahrung* verabreicht, die Absonderung des Magensaftes im Vergleich mit der Kontrollfütterung erhöhen (Pimenow). Die Bicarbonatlösung wird vermutlich auch im Zwölffingerdarm resorbiert und hemmt vom Blut aus die Magensekretion. Kasanski[7]) führte systematisch Tag für Tag einem Hunde 100 ccm einer 0,5proz. Bicarbonatlösung ins Rectum ein und beobachtete bei Probefütterung eine Abnahme der Sekretion aus dem isolierten kleinen Magen um das Doppelte. Daher hemmt die Einführung von Bicarbonat eine bestimmte Zeit *vor der Nahrungsaufnahme*, wenn die alkalische Lösung rasch aus dem Magen in den Darm übertritt, die durch die nachfolgende Nahrungsaufnahme hervorgerufene Sekretion (Pimenow). Bei den Versuchen Boyds[8]) verstärkten zusammen mit der Nahrung verabreichte kleine Dosen Bicarbonat die Magensaftsekretion, was natürlich auch zu erwarten war. Sehr große Dosen (1,5 g $NaHCO_3$ auf 1 kg Körpergewicht) riefen Erbrechen hervor und hemmten die Magensekretion.

Bickel[9]) beobachtete eine Hemmung der durch Pilocarpin hervorgerufenen sekretorischen Tätigkeit eines nach Pawlow isolierten kleinen Magens bei Einführung von Alkali in den großen Magen.

In der folgenden Tabelle sind die Daten hinsichtlich der *sekretorischen Wirkung der verschiedenen Substanzen bei Ausschluß der ersten reflektorischen Phase* zusammengestellt. Die Versuche unterstreichen die Bedeutung der zweiten chemischen Phase. Da bei diesen Versuchen der Magen jedoch mit dem Duodenum in Verbindung blieb, so ist die Möglichkeit einer Wirkung dieser Substanzen auch vom Dünndarm aus nicht ausgeschlossen.

Fleisch [Lobassow[3])].
Milch [Chishin[10])].

[1]) Leconte: Cellule Bd. 17, S. 307. 1900.
[2]) Pimenow: Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffwechsels 1907, Nr. 12.
[3]) Lobassow: Dissert. St. Petersburg 1896.
[4]) Wirschubski, A. M.: Die Arbeit der Magendrüsen bei verschiedenen Sorten fetter Speisen. Dissert. St. Petersburg 1900.
[5]) Gordejew, I. M.: Die Arbeit des Magens bei den verschiedenen Nahrungsmitteln. Dissert. St. Petersburg 1906.
[6]) Carlson, A. I.: The secretion of gastric juice in health and disease. Physiol. reviews Bd. 3, S. 1. 1923.
[7]) Siehe Literatur bei B. P. Babkin: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. S. 164. Berlin 1914.
[8]) Boyd, T. E.: The influence of sodium bicarbonate and calcium carbonate on the secretion and composition of gastric juice. Americ. journ. of physiol. Bd. 68, S. 121. 1924. — Boyd, T. E.: The influence of alkalies on the secretion and composition of gastric juice, I u. II. Ebenda Bd. 71, S. 455 u. 464. 1925.
[9]) Bickel, A.: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Alkalien und Säuren auf die sekretorische Funktion der Magenschleimhaut. Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 42, S. 869. 1905.
[10]) Chishin, P. P.: Die sekretorische Arbeit des Magens beim Hunde. Dissert. St. Petersburg 1894.

Kohlensäurehaltige Milch [Wolkowitsch[1])].
Wasser [Chishin[2]), Ehrmann[3]), Sutherland[4])].
Extraktivstoffe des Fleisches [Lobassow[5]) und alle folgenden Forscher].
Produkte der Eiweißverdauung [Lobassow[5]), Ehrmann[3]), Ivy und Javois[6])].
Seife [Piontkowski[7])].
Natrium nucleinicum [Ehrmann[3])].
Milchzucker [Ehrmann[3])].
Soda [Pimenow[8]), Boyd[9])].
Essigsäure [Cohnheim und Marchand[10])].
Aminosäuren [Bickel[11]), Schweitzer[12]), Ivy und Javois[13])].

Nach Ivy und Javois[13]) regen wässerige Lösungen oder Suspensionen nachstehend aufgeführter Aminosäuren bei ihrer Einführung mittels einer Sonde per os in den großen Magen eine Sekretion aus dem isolierten kleinen Magen an: Glycin, α-Alanin, β-Alanin, Isovalin (fragliche Wirkung), Tryptophan, Phenylalanin (fragliche Wirkung), Histidindichlorhydrat (fragliche Wirkung), Tyrosin (Hund mit isoliertem kleinen Magen nach Frémon, per os), Leucin (schwache Wirkung), Cystin (sehr schwache Wirkung), Cystinchlorhydrat, Asparagin, Asparaginsäure (schwach positive Wirkung), Lysinpikrat (verdankt seine Wirkung dem Pikrinion), Arginin (fragliche Wirkung), Norleucin (α-Aminocapronsäure (keine konstante Wirkung), dl-α-Aminobuttersäure (fragliche Wirkung).

Eine Mischung fast sämtlicher Aminosäuren, die aus dem Casein gewonnen werden können, regt eine bedeutend schwächere — und nicht konstante — Sekretion an als hydrolysiertes Casein.

Als unwirksam erwiesen sich Isoleucin und Glutaminsäure.

Von den anderen Substanzen (Amine u. a.) erwiesen sich nach Ivy und Javois[14]) bei gleicher Versuchsanordnung als Erreger: Histamin, Epimin (3,4-Dihydroxyphenyläthylmethylamin), salzsaures Methylamin, salzsaures Äthylmethylamin, Isoamylamin, Amylamin, Pyrolidin, Isopropylamin, Cholin, salzsaures Betain, Sarkosin, β-Milchsäure, β-Chlorpropionsäure, Pikrinsäure, Methylbichlorid, Chloroform, Äther, Skatol, Adrenalin (bisweilen).

Das außerordentlich umfangreiche Material der beiden zitierten Arbeiten von Ivy und Javois verliert leider infolge methodischer Mängel an Wert. Die Tiere waren mit einem Pawlowschen oder Heidenhainschen kleinen Magen versehen, doch hatten sie keine Fundusfistel. Folglich war vor, während und nach dem Versuche keinerlei Kontrolle darüber möglich, was im großen Magen vor sich ging. Dementsprechend schwankte die „Ruhesekretion" der Forscher in den verschiedenen Fällen um das Dreißigfache pro Stunde: von 0,2 ccm

[1]) Wolkowitsch, A. I.: Physiologie und Pathologie der Magendrüsen. Dissert. St. Petersburg 1898.

[2]) Chishin, P. P.: Zitiert auf S. 730.

[3]) Ehrmann, R.: Physiologische und klinische Untersuchungen über die Magensaftsekretion. Internat. Beitr. d. Ernährungsstörungen Bd. 3, S. 382. 1912.

[4]) Sutherland, G. F.: Contributions to the physiology of the stomach. LIII. On the secretory response of the gastric mucous membrane to water and saline solutions. Americ. journ. of physiol. Bd. 55, S. 258. 1921.

[5]) Lobassow: Zitiert auf S. 730.

[6]) Ivy, A. C. u. J. Javois: Contributions to the physiology of gastric secretion. IV. The stimulation of gastric secretion by hydrolyzed proteins. Americ. journ. of physiol. Bd. 71, S. 583. 1925.

[7]) Piontkowski, A. F.: Der Einfluß von Seifen auf die Arbeit der Pepsindrüsen. Dissert. St. Petersburg 1906.

[8]) Pimenow, P. P.: Die Wirkung von Alkalien auf die Arbeit der Pepsindrüsen des Magens. Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffwechsels 1907, Nr. 12.

[9]) Boyd, T. E.: The influence of alkalies on the secretion and composition of gastric juice, I u. II. Americ. journ. of physiol. Bd. 71, S. 455 u. 464. 1925.

[10]) Cohnheim, O. u. F. Marchand: Zur Pathologie der Magensaftsekretion. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 58, S. 41. 1909.

[11]) Bickel, A.: Über die Wirkung von Aminosäuren auf die Magensaftsekretion. Internat. Beitr. d. Ernährungsstörungen Bd. 5, S. 75. 1915.

[12]) Schweitzer: Haben Aminosäuren schlechthin Secretincharakter? Biochem. Zeitschr. Bd. 107, S. 256. 1920.

[13]) Ivy, A. C. u. A. J. Javois: Contributions to the physiology of gastric secretion. V. The stimulation of gastric secretion by amino acids. Americ. journ. of physiol. Bd. 71, S. 591. 1925.

[14]) Ivy u. Javois: Americ. journ. of physiol. Bd. 71, S. 604. 1925.

mit Acidität 0 bis zu 6,0 ccm mit Acidität 102 (2. Arbeit), d. h. es gelangte in einigen Fällen unter dem Einfluß irgendwelcher Ursachen einfach Magensaft zur Absonderung.

Die Latenzperiode für die Wirkung von Aminosäuren beträgt eine Stunde und mehr, was zu der Annahme berechtigt, daß nicht nur möglicherweise eine sekretorische Wirkung der Aminosäuren besteht, sondern auch noch irgendwelche andere Einflüsse wirksam sind, die mangels einer Magenfistel nicht nachgeprüft werden konnten. Die Verstärkung der Magensaftsekretion unter dem Einfluß der verschiedenen Erreger war im allgemeinen sehr unbedeutend. Endlich regte bei einigen Versuchen eine nach dem Versuch vorgenommene Kontrollfütterung des Tieres die Sekretion nicht an. Beispielsweise waren von 13 Versuchen mit Fütterung mit Aminosäurengemisch 7 positiv, 4 negativ und 2 fraglich. Bei 2 negativen Versuchen reagierten die Hunde nicht mit einer Sekretion auf eine Nahrungsaufnahme (Probemahlzeit), die 4 Stunden nach der Einführung von Aminosäuren erfolgte (1. Arbeit). Zweifellos kann dieses Material so, wie es ist, nicht akzeptiert werden und muß ganz von neuem bei richtiger Versuchsanordnung nachgeprüft werden.

Die Wirkung chemischer Agenzien vom Dickdarm aus.

Eigentlich ist die einzige Substanz, die bei Einführung ins Rectum die Sekretion der Magendrüsen anregt, sowohl beim Menschen als auch beim Hunde, der *Alkohol* [Chittenden, Mendell und Jackson[1]), Metzger[2]), Spiro[3]), Frouin und Molinier[4]), Radzikowski[5]), Pekelharing[6]), Zitowitsch[7]), Zeljony und Sawitsch[8])].

Alle übrigen untersuchten Substanzen üben keinerlei oder eine außerordentlich schwache, fragliche Wirkung aus: Wasser [Lobassow[9]), Sutherland[10])], Liebigs Fleischextrakt [Lobassow[9])], Milch, Dextrin und Pepton [Sanozki[11])], Rohrzuckerlösungen, Kochsalzlösungen, Eidotter, Milch, Bouillon, Gelatine, Gewürzaufguß [Wasserthal[12])].

Nach Heyer[13]) regt ein warmes Klysma beim Menschen die Magensekretion an.

Boldyreff und Kellog[14]) führten Hunden mit einer Oesophagotomie und einer Magenfistel 10—13 Stunden vor der als Kontrolle dienenden Scheinfütterung mineralische Öle sowie tierische und Pflanzenfette in den Mastdarm ein. Nur die letzteren bewirkten eine Hemmung der Magensekretion, was vermutlich durch den Übertritt derselben in den Dünndarm zu erklären ist.

[1]) Chittenden, R. H., L. B. Mendell u. H. C. Jackson: A further study of the influence of alkohol and alkoholic drinks upon digestion, with special reference to secretion. Americ. journ. of physiol. Bd. 1, S. 164. 1898.

[2]) Metzger, L.: Über den Einfluß von Nährklysmen auf die Sekretion des Magens. Münch. med. Wochenschr. 1900, Nr. 45.

[3]) Spiro, R.: Über die Wirkung der Alkoholklysmen auf die Magensaftsekretion beim Menschen. Münch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 47.

[4]) Frouin, A. u. M. Molinier: Action de l'alcool sur la sécrétion gastrique. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 132, S. 1001. 1901.

[5]) Radzikowski, C.: Ein rein safttreibender Stoff. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 84, S. 513. 1901.

[6]) Pekelharing, C.: Over den invloed van alcohol op de afscheiding van maagsap. Weekbl. v. h. nederlandsch tijdschr. v. geneesk. 1902, Nr. 16; zitiert nach Zitowitsch.

[7]) Zitowitsch, I. S.: Über den Einfluß des Alkohols auf die Magenverdauung. Nachr. d. kaiserl. militärmed. Akad. St. Petersburg. Bd. 9, Nr. 1, 2 u. 3. 1905.

[8]) Zeljony u. Sawitsch: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 77, S. 50. 1914.

[9]) Lobassow: Dissert. St. Petersburg 1896.

[10]) Sutherland: Americ. journ. of physiol. Bd. 55, S. 258. 1921.

[11]) Sanozki, A. S.: Die Erreger der Magensaftsekretion. Dissert. St. Petersburg 1892.

[12]) Wasserthal: Experimenteller Beitrag zur Frage der Nährklystiere. Internat. Beitr. d. Ernährungsstörungen Bd. 3, S. 101. 1911.

[13]) Heyer, G. R.: Die Magensekretion beim Menschen unter besonderer Berücksichtigung der psychischen Einflüsse. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 29, S. 11. 1921.

[14]) Boldyreff, W. W. u. I. H. Kellog: The influence of different kinds of oil, introduced into the rectum, on gastric secretion. Arch. f. internat. Med. Bd. 34, S. 726. 1924.

Soda hemmt vom Mastdarm aus die Magensekretion beim Hunde [Kasanski[1])] wie beim Menschen [Le Noir, Richet und de Fossey[2])].

Der Verlauf der Absonderung des Magensaftes und der Fermente bei Genuß verschiedener Nahrungssubstanzen.

Die Kenntnis des quantitativen und qualitativen Charakters der Wirkung der verschiedenen Erreger der Magensekretion von den verschiedenen receptorischen Oberflächen aus gibt die Möglichkeit, den Verlauf der Sekretion bei Genuß verschiedener Nahrungssubstanzen darzulegen.

Als typische Vertreter der verschiedenen Nahrungssubstanzen — Eiweißkörper, Kohlenhydrate und Fette — sind Fleisch, Brot und Milch anzusehen [Chishin[3])].

Die Kurve der Saftabsonderung bei Fleisch steigt in der ersten oder zu Beginn der zweiten Stunde stark an, sinkt dann allmählich ab und erreicht schließlich den Nullpunkt. Der Fermentgehalt ist hoch in der ersten Stunde, nimmt in der zweiten Stunde ab und steigt gegen Ende der Sekretionsperiode etwas an. Durchschnittlich beträgt die Verdauungskraft des Magensaftes nach Mett bei Genuß von Fleisch 3,65 mm (Chishin). Die anfängliche starke Absonderung mit hohem Fermentgehalt ist durch die Nahrungsaufnahme bedingt, d. h. wir haben hier die erste reflektorische Phase vor uns. Darauf wird sie nach und nach von der zweiten chemischen Phase abgelöst — die Saftabsonderung wird schwächer, die Fermentkraft des Saftes sinkt. Schließlich hört die Sekretion mit dem Austritt des Fleisches aus dem Magen auf — durchschnittlich nach 6 Stunden bei Genuß von 200 g Fleisch.

Die Kurve bei Genuß von Brot erinnert in ihrem Anfangsteil sehr an die Kurve bei Genuß von Fleisch: starkes Ansteigen in der ersten Stunde und hohe Verdauungskraft. Darauf sinkt die Kurve stark ab, und die Saftabsonderung hält sich längere Zeit in niedrigen Ziffern (bis 10 Stunden bei Genuß von 200 g Brot). Die Fermentkraft des Saftes nimmt jedoch im Gegensatz zu dem, was wir bei Genuß von Fleisch gesehen haben, in der zweiten und dritten Stunde zu und bleibt, nachdem sie dann eine gewisse Abschwächung erfahren hat, bis zum Schluß sehr beträchtlich. Die durchschnittliche Verdauungskraft nach Mett bei Genuß von Fleisch beträgt 6,64 mm (Chishin). Das anfängliche starke Ansteigen der Sekretion und die hohe Verdauungskraft des Saftes in der ersten Stunde muß man natürlich auf das Konto der ersten reflektorischen Phase setzen. Mit ihrem Erlöschen tritt sodann die zweite chemische Phase in Wirksamkeit. Die Bildung chemischer Erreger aus Brot (Peptone, Dextrin, Glykose) geht jedoch sehr langsam vor sich; daher ist die quantitative Seite der Absonderung, beginnend mit der 2.—3. Stunde, sehr unbedeutend und sehr ausgedehnt. Dafür ist der Fermentgehalt des Saftes in dieser Periode infolge des Umstandes, daß im Brot Stärke vorhanden ist, die vom Pylorus aus die im Sinne Heidenhains trophische Funktion der Fundusdrüsen anregen, außerordentlich hoch.

Bei Genuß von Milch (600 ccm) ist die anfängliche Sekretion sehr schwach. Die Kurve der Saftabsonderung erreicht ihren Höhepunkt erst in der dritten

[1]) Kasanski, N. P.: Beiträge zur experimentellen Pathologie und experimentellen Therapie der Magendrüsen beim Hunde. Dissert. St. Petersburg 1901.

[2]) Le Noir, Ch. Richet fils et M. de Fossey: Action de bicarbonate de soude introduit par voie rectale sur l'activité gastrique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, S. 517. 1922.

[3]) Chishin: Dissert. St. Petersburg 1894.

Stunde, fällt dann allmählich ab und kommt nach $5^1/_2$–6 Stunden auf dem Nullpunkt an. Die in der ersten Stunde mäßige Verdauungskraft nimmt in der zweiten bis dritten Stunde auffallend ab und steigt gegen Ende der Sekretionsperiode wieder etwas an; im Durchschnitt beträgt sie 3,25 mm nach Mett (Chishin). Die schwache anfängliche Sekretion bei Genuß von Milch und das Kulminieren der Kurve erst in der dritten Stunde erklären sich durch zwei Umstände: durch die schwache reflektorische Phase (Genuß von flüssiger Nahrung) und durch den hemmenden Einfluß des in der Milch vorhandenen Fettes. Die Verstärkung der Sekretion in der dritten Stunde ist einerseits durch Bildung von Produkten der Eiweißverdauung aus dem Casein der Milch und andererseits durch Bildung von Seifen aus dem Fett bedingt. Sowohl diese wie jene stellen starke chemische Erreger der Magendrüsen dar. Die schwache Verdauungskraft des Saftes bei Milch ist zurückzuführen: 1. auf die schwache erste reflektorische Phase, 2. auf die vorherrschende Wirkung der chemischen Erreger, welche die Absonderung eines an Pepsin armen Saftes hervorrufen, und 3. auf die hemmende Wirkung des Fettes, das nicht nur die Saftabsonderung, sondern auch die Erzeugung von Fermenten hemmt. Die Acidität der Säfte, die auf Genuß dieser drei Nahrungsstoffe zur Absonderung gelangen, ist nicht gleich. Die höchste Acidität (0,561% HCl durchschnittlich nach Chishin) hat der auf Genuß von Fleisch zur Absonderung kommende Saft, dann folgt das auf Genuß von Milchsaft (0,493% HCl) und schließlich das auf Genuß von Brot (0.471% HCl) abgeschiedene Sekret.

Es leuchtet durchaus ein, daß bei Genuß der verschiedenen Nahrungssubstanzen der Verlauf der Magensaftsekretion, die Dauer der Absonderung, der Fermentgehalt im Safte und seine Acidität verschieden sind, je nachdem, welche Erreger und in welcher Menge sie in der gegebenen Substanz enthalten sind. Eine Kenntnis des Charakters der Arbeit der Magendrüsen bei Genuß verschiedener Substanzen hat natürlich eine sehr große Bedeutung für die Anordnung einer richtigen Diät — sowohl für Gesunde wie auch für Kranke.

Eine Untersuchung der sekretorischen Arbeit der Magendrüsen beim Hunde bei Genuß einiger Nahrungssubstanzen wurde im Laboratorium von J. P. Pawlow vorgenommen. So wurde festgestellt der Verlauf der Saftabsonderung bei Genuß von Hühnereiern, Milchprodukten, Fleischprodukten, Produkten der vegetabilischen Nahrung und Fischprodukten. Nähere Angaben findet man bei Babkin[1]). Hier sollen nur die neuesten Ergebnisse angeführt werden.

Pimenow[2]) hat am Hunde die Tatsache festgestellt, daß *Hinzufügung von Wasser zur Nahrung* die Sekretion der Magendrüsen erhöht. Zu gleichen Resultaten kamen Foster und Lambert[3]) und Ivy[4]) [siehe auch Kunde[5])].

Beim Hunde erwiesen sich als starke Erreger der Magensekretion die *Säfte verschiedener Gemüse* bei Einführung in den Magen. Schon Eisenhardt[6]) beobachtete eine safttreibende Wirkung des Spinatsaftes bei Einführung per os.

[1]) Babkin, B. P.: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. S. 200ff. Berlin 1914.

[2]) Pimenow: Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffwechsels 1907, Nr. 12.

[3]) Foster, N. B. u. A. V. S. Lambert: Some factors in the physiology and pathology of gastric secretion. Journ. of exp. med. Bd. 10, S. 820. 1908.

[4]) Ivy, A. C.: Contributions to the physiology of the stomach. XLVIII. Studies in Water Drinking. Americ. journ. of physiol. Bd. 46, S. 420. 1920.

[5]) Kunde: Americ. journ. of physiol. Bd. 68, S. 389. 1924.

[6]) Eisenhardt, W.: Über die hämatogene Anregung der Magensaftsekretion durch verschiedene Bestandteile der Nahrung. Internat. Beitr. d. Ernährungsstörungen Bd. 2, S. 206. 1911.

Leporski[1]) und Bykow[2]) erforschten eingehend an Hunden mit einem Pawlowschen kleinen Magen den Einfluß der Einführung verschiedener Gemüsesäfte und Gemüsesuppen in den großen Magen sowie den Einfluß des Genusses verschiedener mit Gemüsesäften vermischter Substanzen. Gemüsesäfte haben die Fähigkeit, die Arbeit der Pepsindrüsen energisch anzuregen. Sie lassen sich in zwei Kategorien einteilen: 1. stärkerwirkende Säfte — Kohl, Bete und Rüben und 2. weniger starkwirkende Säfte — Möhren, Gurken, Rettich, Radieschen und Salat. Kochen der Säfte ändert ihre safttreibende Wirkung nicht. Daher ist Gemüsesuppen gleichfalls eine stark safttreibende Wirkung beizumessen. Was die Wirkungskraft angeht, so übertreffen viele von ihnen die Wirkung von 5% Liebigs Fleischextrakt. Die Verdauungskraft ist nicht hoch; sie ist niedriger als bei Liebigs Fleischextrakt (z. B. beträgt sie bei Kohlsaft durchschnittlich 2,4 mm nach Mett). Der Genuß verschiedener Nahrungssubstanzen (Fleisch, Brot usw.) zusammen mit Gemüsesäften erhöht die Arbeit der Pepsindrüsen.

Willbrand[3]) nahm eine Verstärkung der Magensaftsekretion beim Hunde unter Einwirkung *roher Zwiebel* wahr.

Beim Menschen regen die Gemüsesäfte gleichfalls die Absonderung des Magensaftes [Leporski[4])] an.

Kestner und Warburg[5]) haben an einem Duodenalfistelhund gezeigt, daß von den Frühstücksgetränken die stärkste Magensaftsekretion *Kakao* hervorruft, dann folgt *Kaffee*, und am schwächsten wirkt *Tee*, was auf den relativen Gehalt an Röstprodukten in diesen Getränken (im Tee sind solche überhaupt nicht vorhanden) zurückzuführen ist.

Hinsichtlich des *Einflusses verschiedener Nahrungsmittel auf die Arbeit der Magendrüsen* beim Menschen (nach der Methode der fraktionalen Analyse) siehe bei Fishback, Smith, Bergeim, Lichtenthaeler, Rehfuss und Hawk[6]), Smith, Fishback, Bergeim, Rehfuss und Hawk[7]), Fishback, Smith, Bergeim, Rehfuss und Hawk[8]), Miller, Fowler, Bergeim, Rehfuss und Hawk[9]),

[1]) Leporski, N. I.: Das Gemüse und die Tätigkeit der Pepsindrüsen. Tomsk 1922, S. 1—94.

[2]) Bykow, K. M.: Der Einfluß des Kohlsaftes auf die sekretorische Arbeit der Magendrüsen bei Genuß verschiedener Nahrungssorten. Arch. des sciences biol. Petrograd Bd. 22, S. 93. 1923.

[3]) Willbrand, E.: Die Einwirkung roher Zwiebeln auf die Magenverdauung. Münch. med. Wochenschr. Bd. 67, S. 1174. 1920.

[4]) Leporski, N. I.: Der Kohlsaft als Erreger der Magensekretion beim Menschen. Tomsk 1918; zitiert nach Leporski: Gemüse und die Tätigkeit der Pepsindrüsen. Ebenda 1922. — Leporski, N. I.: Über ein neues Probefrühstück. Sibirisches med. Journ. 1922, Nr. 7 bis 8. — Vgl. die Arbeit von Pavlovic: Über die Einwirkung verschiedener Obstarten auf die Magensekretion. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 32, S. 179. 1923 (der eine Verstärkung der Magensekretion beim Menschen bei Einführung von Preßsaft aus Äpfeln, Citronen und Apfelsinen in den Magen nicht wahrnahm).

[5]) Kestner, O. u. B. Warburg: Die Wirkung der Frühstücksgetränke auf die Verdauungsorgane. Klin. Wochenschr. Bd. 2, S. 1791. 1923.

[6]) Fishback, H. R., C. A. Smith, O. Bergeim, R. A. Lichtenthaeler, M. E. Rehfuss u. P. Hawk: Gastric response to foods. III. The response of the human stomach to beef and beef products. Americ. journ. of physiol. Bd. 49, S. 174. 1919.

[7]) Smith, C. A., H. R. Fishback, O. Bergeim, M. E. Rehfuss u. P. Hawk: Gastric response to foods. IV. The response of the stomach to pork and pork products. Americ. journ. of physiol. Bd. 49, S. 204. 1919.

[8]) Fishback, H. R., C. A. Smith, O. Bergeim, M. E. Rehfuss u. P. Hawk: Gastric response to foods. V. The response on the stomach to lamb and lamb products. Americ. journ. of physiol. Bd. 49, S. 222. 1919.

[9]) Miller, R. J., H. L. Fowler, O. Bergeim, M. E. Rehfuss u. P. Hawk: The gastric response to foods. VI. Digestion in the normal human stomach of eggs prepared in different ways. Americ. journ. of physiol. Bd. 49, S. 254. 1919. — VII. Response of the normal human stomach to vegetables prepared in different ways. Ebenda Bd. 51, S. 332. 1920.

Miller, Fowler, Bergeim, Rehfuss und Hawk[1, 2]), Miller, Bergeim, Rehfuss und Hawk[3]). Die die Magensekretion beim Menschen stimulierende Wirkung von Wasser ist von Bergeim, Rehfuss und Hawk[4]) und Ivy[5]) dargetan worden.

Die Acidität des Magensaftes.

Bis in die letzte Zeit nahm man auf Grund der Ergebnisse von Heidenhain[6]) und insbesondere von Pawlow und seinen Schülern[7]) an, daß durch die Drüsen reiner Magensaft stets mit gleichem Grade der Acidität erzeugt wird. Die verschiedene Acidität des aus dem Magen bei Ausschaltung von Speise, Speichel und Duodenalsäften erhaltenen Saftes (beispielsweise des Saftes eines isolierten kleinen Magens) jedoch hängt von seiner höheren oder niedrigeren Neutralisation durch den Magenschleim, mit anderen Worten von der Schnelligkeit seiner Absonderung ab. Kahn und Yaure[8]) bestimmten die Wasserstoffionenkonzentration in einem nach Pawlow isolierten kleinen Magen und im großen Magen bei einem Hunde während der Nahrungsaufnahme. 15 Minuten nach der Nahrungsaufnahme steigt die Acidität im großen Magen rasch an und erreicht nach 60 Minuten ihren Höhepunkt (von $p_H = 2{,}5—2{,}15$ bis $p_H = 1{,}65—1{,}7$); dann sinkt sie allmählich ab, um nach 240—250 Minuten zu dem ursprünglichen oder sogar einem noch tieferen Stand zurückzukehren. Im Safte des isolierten kleinen Magens bleibt die Wasserstoffzahl auf derselben Höhe $p_H = 1{,}1$ ohne die geringsten Schwankungen während der ganzen Sekretionsperiode. Die Versuche wurden angestellt an Hunden mit Fleischfütterung. Die Schwankungen der Acidität im großen Magen erklären die Forscher durch Säurebindung durch verschiedene Faktoren (Speise, Duodenalsäfte u. a.). Das Ausbleiben von Schwankungen in der Acidität des Saftes aus dem isolierten kleinen Magen weist nach der Ansicht der Forscher darauf hin, „daß die Salzsäureabsonderung der Zellen einen Prozeß darstellt, der keinerlei Gradationen unterliegt und möglicherweise dem Alles- oder Nichts-Gesetz unterworfen ist".

In bezug auf den Menschen haben Bickel[9]) und Rubow[10]) gezeigt, daß keinerlei Grund vorhanden ist, die Absonderung eines Magensaftes mit erhöhter Acidität, beispielsweise bei Hyperacidität, anzunehmen.

[1]) Miller, R. J., H. L. Fowler, O. Bergeim, M. E. Rehfuss u. P. B. Hawk: Gastric response to foods. XII. The response of the human stomach to pies, cakes and puddings. Americ. journ. of physiol. Bd. 52, S. 248. 1920.

[2]) Miller, R. J., H. L. Fowler, O. Bergeim, M. E. Rehfuss u. P. B. Hawk. Gastric response to foods. XIII. The influence of sugars and candies on gastric secretion. Americ. journ. of physiol. Bd. 53, S. 65. 1920.

[3]) Miller, R. J., O. Bergeim, M. E. Rehfuss u. P. Hawk: Gastric response to foods. XI. The influence of the tea, coffee and cocoa upon digestion. Americ. journ. of physiol. Bd. 52, S. 28. 1920.

[4]) Bergeim, O., M. E. Rehfuss u. P. B. Hawk: Gastro intestinal studies. Direct demonstration of the stimulatory power of water in the human stomach. Journ. of biol. chem. Bd. 19, S. 345. 1914.

[5]) Ivy: Americ. journ. of physiol. Bd. 46, S. 420. 1918.

[6]) Heidenhain: Hermanns Handbuch der Physiologie Bd. V, T. 1, S. 158. 1883.

[7]) Siehe Babkin: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. S. 174, 199 u. 380. Berlin 1914.

[8]) Kahn, J. u. G. Yaure: Zur Frage der Entstehung der Reaktion des Magensaftes bei der Verdauung. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 206, S. 119. 1924.

[9]) Bickel, A.: Experimentelle Untersuchungen über Magensaftsekretion beim Menschen. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 32, S. 1323. 1906; Verhandl. d. 23. Kongr. f. inn. Med. 1906, S. 481.

[10]) Rubow, V.: Die Hyperacidität des Magensaftes und ihre Bestimmung mittels der Probemahlzeit. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 12, S. 1. 1906.

Allein sowohl das Laboratorium von Pawlow [Sawitsch[1])] als auch andere Forscher kommen nunmehr bei Versuchen an Tieren und Menschen zu dem Ergebnis, daß schon die Fundusdrüsen selbst einen Magensaft von verschiedener Acidität erzeugen können [Rosemann[2]), Foster und Lambert[3]), Carlson[4]), Heyer[5]), Yaoita[6]), Loeper und Baumann[7])].

Heidenhain sowie Pawlow und seine Schüler vertraten die Ansicht, daß saurer Magensaft durch „Schleim" neutralisiert wird. Unter dem Ausdruck „Schleim" ist verschiedenerlei zu verstehen. Man muß zwischen dem „Schleim" des Deckepithels des Magens und dem physisch an Schleim erinnernden zähflüssigen Saft, der aller Wahrscheinlichkeit nach durch die Haupt- oder Schleimzellen [„mucoid cells", Lim[8])] der Fundusdrüsen erzeugt wird, unterscheiden. Dieser Saft weicht, was seine Zusammensetzung anbetrifft, von dem wirklichen mucinhaltigen Schleim ab, und es ist daher eigentlich nicht richtig, ihn als „Schleim" zu bezeichnen. Die Möglichkeit einer Erzeugung eines an Pepsin reichen „Schleimes" der letzteren Art durch die Fundusdrüsen ist von Uschakow[9]), der die Nn. vagi bei einem Hunde in einem Versuche reizte, dargetan.

Auf die Möglichkeit einer Beimischung dieses „Schleimes" in verschiedenem Umfange zum Saft weisen folgende Umstände hin. Je nach den Eigenschaften der Nahrung oder je nachdem, zu welchem neuen Reiz man übergeht [siehe die Beispiele bei Sawitsch[10])], sowie ferner je nach der Phase der Absonderung, beispielsweise ob zu Beginn oder am Schlusse der Saftabsonderung auf Scheinfütterung [Rosemann[11])], kann der Gehalt an Salzsäure im Magensaft schwanken, unabhängig von der Schnelligkeit der Sekretion. Nur bei der Wirkung bestimmter Erreger bestehen strikte Wechselbeziehungen zwischen der Schnelligkeit der Sekretion des Saftes und seiner Acidität.

Nach Rosemann[12]) muß man bei der Säureabsonderung zwei Vorgänge unterscheiden: die Chlorspeicherung und die Säureabspaltung. „Die Chlorspeicherung erfolgt sowohl in der Ruhe wie während der Magensaftabsonderung. Die Säureabspaltung schwankt nach der Größe des Sekretionsreizes. Bei intensiver Sekretion wird fast die gesamte Menge des aufgespeicherten Chlors in Form von Salzsäure in den Magen abgeschieden, bei geringerem Sekretionsreiz sondern die Drüsen einen Saft von geringerem Gehalt an Säure und entsprechendem

[1]) Sawitsch, W. W.: Über die Acidität des Magensaftes. Nachr. d. Lesgaftschen Inst. Petrograd Bd. 5, S. 45. 1922.

[2]) Rosemann, R.: Zur Physiologie und Pathologie der Säureabsonderung der Magenschleimhaut. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 229, S. 67. 1920—1921.

[3]) Foster u. Lambert: Journ. of exp. med. Bd. 10, S. 820. 1908.

[4]) Carlson, A. I.: The control of hunger in health and disease. S. 254. Chicago 1919.

[5]) Heyer, G. R.: Die Magensekretion beim Menschen unter besonderer Berücksichtigung der psychischen Einflüsse. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 29, S. 11. 1921.

[6]) Yaoita, S.: Der Entstehungsmechanismus der Hyperacidität. Mitt. a. d. med. Fak. d. Kais. Univ. Tokyo Bd. 29, S. 521. 1922.

[7]) Loeper, M. u. J. Baumann: La dissociation de la sécrétion acido-peptique dans certaines affections gastriques. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 730. 1922. — Loeper, M. u. J. Baumann: La dissociation de l'activité chlorhydropeptique de l'estomac. Progr. méd. Bd. 49, S. 253. 1922.

[8]) Lim: Quart. journ. of microscop. science Bd. 66, S. 187. 1922.

[9]) Uschakow, W. G.: Zur Frage über den Einfluß des Vagus auf die Absonderung des Magensaftes beim Hunde. Dissert. 1896.

[10]) Sawitsch: Nachr. d. Inst. P. F. Lesgaft Bd. 5, S. 45. 1922.

[11]) Rosemann, R.: Beiträge zur Physiologie der Verdauung. I. Mitt. Die Eigenschaften und die Zusammensetzung des durch Scheinfütterung gewonnenen Hundemagensaftes. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 118, S. 467. 1907.

[12]) Rosemann: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 229, S. 67. 1920—1921.

vermehrten Gehalt an unzerlegten Chloriden ab." Hyperacidität gibt es nicht. Bei Hyp- und Anacidität sezernieren die Drüsen schon von vornherein einen Saft mit geringerem Säuregehalt als in der Norm. Die darauffolgende Neutralisation des Saftes durch Schleim u. dgl. spielt hierbei eine unwesentliche Rolle.

Nach Ansicht von Sawitsch[1]) können die Absonderung von „Schleim" und die Absonderung von Säure unabhängig voneinander angeregt werden, und dieser Faktor allein bestimmt schon bis zu einem gewissen Grade die Acidität des Saftes. So regt z. B. Alkohol in schwachen Verdünnungen hauptsächlich die Sekretion von Säure an [Sawrijew[2])]. Umgekehrt ruft Pilocarpin vorzugsweise die Absonderung von „Schleim" und in viel schwächerem Maße die Absonderung von Säure hervor [Tschurilow[3]), Zitowitsch[4])].

Durch Hineinlegen von trockenem Sand in den Mund eines Hundes mit einer Oesophagotomie und einer Magenfistel gelang es Sawitsch[1]), die Absonderung alkalischen „Schleimes" aus dem leeren Magen anzuregen. Somit steht die Absonderung des „Schleimes" bis zu einem gewissen Grade unter der Kontrolle des Nervensystems und hängt in gewisser Hinsicht von der Art des Reizes auf die Mundhöhle ab. Man könnte meinen, daß die Innervation der pepsinerzeugenden Haupt- und Schleimzellen („mucoid cells") der Fundusdrüsen unabhängig ist von der Innervation der säureerzeugenden Belegzellen. In dieser Beziehung bieten ein großes Interesse die Versuche von Keeton, Luckhardt und Koch[5]) mit Anwendung kleiner Dosen Atropin. Wenn diese Forscher einem Hunde mit einem nach Pawlow isolierten kleinen Magen, nachdem das Tier sein übliches Futter erhalten hatte, 0,025—0,05 mg Atropin einspritzten, konnten sie vor allem eine Abnahme der Quantität des Saftes und ein Absinken seiner Fermentkraft feststellen. Die Acidität des Saftes änderte sich hierbei nicht. So verhielt es sich in den Fällen, wo der Abfluß der Flüssigkeit sich um 50—80% verringerte. Wurden jedoch größere Dosen Atropin, z. B. 0,1—0,2 mg, eingeführt, so trat nicht nur ein stärkeres Absinken der Sekretion ein, sondern es verringerte sich auch die Acidität des Saftes.

Die Behauptung von Cohnheim und Dreyfuss[6]) und Cohnheim und Marchand[7]), daß die Einführung von 4proz. Magnesiumsulfatlösung in das Duodenum beim Hunde eine Hypersekretion und Hyperacidität des Magens, die Einführung von 4proz. Natriumchloridlösung ebenfalls in den Zwölffingerdarm dagegen eine Hyposekretion und Hypacidität hervorrufe, ist nach Sato[8]) nur hinsichtlich der quantitativen Seite der Absonderung richtig. Was die Säurekonzentration anbetrifft, so schwankte sie in beiden Fällen innerhalb normaler Grenzen.

Keeton[9]) weist darauf hin, daß er während Parathyreoidtetanie nicht selten die Absonderung eines Magensaftes mit hoher Acidität und außerordentlich niedrigem Pepsingehalt beobachtete.

---

[1]) Sawitsch: Nachr. d. Inst. P. F. Lesgaft Bd. 5, S. 45. 1922.

[2]) Sawrijew, J. Ch.: Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Magendrüsen beim Hunde. Dissert. St. Petersburg 1900.

[3]) Tschurilow, I. A.: Sekretorische Gifte in Beziehung zum Magensaft. Dissert. St. Petersburg 1894.

[4]) Zitowitsch, I. S.: Über den Einfluß von Pilocarpin auf die Sekretion der Magendrüsen. Botkins bolnitschnaja gazeta 1902.

[5]) Keeton, Luckhardt u. Koch: Americ. journ. of physiol. Bd. 51, S. 469. 1920.

[6]) Cohnheim u. Dreyfuss: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 58, S. 50. 1908—1909.

[7]) Cohnheim u. Marchand: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 68, S. 41. 1909.

[8]) Sato: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 91, S. 1. 1914.

[9]) Keeton, R. W.: The secretion of the gastric juice during parathyroid tetany. Americ. journ. of physiol. Bd. 33, S. 25. 1914.

Zu dem oben Gesagten sei noch ergänzend bemerkt, daß Aldor[1]) und Schütz[2]) im nüchternen Magen gesunder Versuchsobjekte gewöhnlich nur spärliche Mengen Schleim fanden. Während der Verdauung war der Mageninhalt jedoch stets mit Schleim vermengt, was darauf hindeutete, daß parallel mit der Absonderung von Magensaft auch eine Sekretion von Schleim stattfand. Takata[3]) nahm an Hunden mit einem nach Pawlow isolierten kleinen Magen eine Erhöhung des Schleimgehalts im Magensaft nach Nahrungsaufnahme im Vergleich mit dem Schleimgehalt im Safte des „leeren" Magens nicht wahr. Bei den Takataschen Versuchen handelt es sich um mucinhaltigen Schleim, dessen Mucingehalt durch Bestimmung seiner Reduktion ermittelt wurde. (Der Schleim bzw. der Saft wurde mit 10% HCl im Wasserbade 5 Stunden lang am Rückflußkühler erhitzt. Die Reduktion wurde nach Bertrand bestimmt.)

Alle diese vorläufig noch vereinzelt dastehenden Daten sprechen dafür, daß die verschiedene Acidität des reinen Magensaftes nicht allein darauf zurückzuführen ist, daß wirklicher Schleim des Deckepithels des Magens in verschiedenem Umfange dem Saft beigemengt ist. Offenbar bestimmt auch der verschiedene Grad der Tätigkeit der Haupt- und Schleimzellen („mucoid cells") der Pepsindrüsen einerseits und der Belegzellen anderseits bis zu einem gewissen Grade die Acidität des Magensaftes. Eine weitere Bearbeitung dieser Frage erscheint höchst wünschenswert.

Der Mechanismus der Magensaftsekretion während der ersten Phase.

Die Erregung der Magensaftsekretion bei Anwesenheit von Nahrungssubstanzen in der Mundhöhle, bei ihrem Anblick, bei ihrem Geruch usw. erfolgt über das Nervensystem. Im ersten Falle haben wir es zu tun mit einem durch bedingte Reflexe komplizierten unbedingten Reflex sowohl von der Mundhöhle selbst als auch von den anderen receptorischen Oberflächen (Auge, Nase, Ohr) aus; im zweiten Falle handelt es sich um bedingte Reflexe.

Zeljony[4]) hat an einem Hunde ohne Großhirnhemisphären gezeigt, daß es nur unbedingte Reflexe auf die Magendrüsen gibt. Die Scheinfütterung eines solchen Tieres rief die Absonderung von Magensaft hervor, während ein Reiz durch Erblicken der Nahrung, Riechen der Nahrung usw. ohne Ergebnis blieb. Somit verläuft der Bogen des unbedingten Reflexes im Zentralnervensystem irgendwo unterhalb der Rinde der Großhirnhemisphären.

Bedingte Reflexe auf die Magendrüsen gibt es sowohl bei jungen Hunden [Zitowitsch[5])] als auch bei kleinen Kindern [Bogen[6])].

Aus dem Zentralnervensystem werden die Reize an die Magendrüsen durch die *Nn. vagi* weitergeleitet, die als die eigentlichen sekretorischen Nerven der Fundusdrüsen anzusehen sind [Pawlow und Schumow-Simanowskaja[7])]. Eine Durchtrennung der Nn. vagi am Halse verhinderte die Magensaftabsonderung bei Scheinfütterung, eine Reizung des Vagus am Halse mittels Induktionsstromes rief dagegen bei einem Hunde mit einer Oesophagotomie und einer Magenfistel

[1]) Aldor, L. v.: Beiträge zur Pathologie der Magenschleimabsonderung. Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 46, S. 826 u. 882. 1909.

[2]) Schütz, E.: Zur Pathologie der Magenschleimabsonderung. Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 46, S. 1253. 1909.

[3]) Takata: Journ. of biochem., Tokio, Bd. 1, S. 107. 1922.

[4]) Zeljony, G. P.: Ein Hund ohne Großhirnhemisphären. Verhandl. d. Ges. russ. Ärzte zu St. Petersburg 1911—1912, S. 50 u. 147.

[5]) Zitowitsch, I. S.: Entstehung und Bildung der natürlichen bedingten Reflexe. Dissert. St. Petersburg 1911.

[6]) Bogen, H.: Experimentelle Untersuchungen über psychische und assoziative Magensaftsekretion beim Menschen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 117, S. 150. 1907.

[7]) Pawlow, I. P. u. E. O. Schumow-Simanowskaja: Innervation der Magendrüsen beim Hunde. Vrac 1890, Nr. 41.

2—3 Tage nach Durchschneidung des Vagus die Absonderung von Magensaft mit hoher Verdauungskraft hervor. In akuter Form wurden diese Versuche an Tauben, Reptilien und Hunden wiederholt [Axenfeld[1]), Contejean[2]), Schneyer[3]) Uschakow[4])].

Außer den sekretorischen Nerven verlaufen im Stamme des Vagus *sekretionshemmende Fasern* für die Magendrüsen [Uschakow[4])]. Dies ist auch in einem längere Zeit dauernden Versuch dargetan worden. Orbeli[5]) durchschnitt bei einem Hunde mit einem isolierten kleinen Magen die serös-muskuläre Verbindungsbrücke und verwandelte einen Pawlowschen kleinen Magen in einen Heidenhainschen. Die die Sekretion hemmende Wirkung des in den großen Magen eingeführten Fettes blieb daraufhin aus. Da das Fett seine hemmende Wirkung aus dem Duodenum zur Entfaltung bringt, so war bei dem Orbelischen Versuche zweifellos die zentrifugale Bahn geschädigt.

Wir besitzen direkte Beweise dafür, daß das *sympathische Nervensystem* dem Magen sekretorische Fasern zuführt. Unlängst haben nämlich Volborth und Kudrjawzew[6]) (aus dem Laboratorium von I. P. Pawlow) einwandfrei festgestellt, daß die Nn. splanchnici beim Hunde den Magendrüsen sekretorische Fasern zuführen. Die Forscher wandten folgende Versuchsanordnungen an: permanente rhythmische Reizung der Nn. splanchnici in der Bauchhöhle bei einem Tiere, bei dem das Rückenmark unterhalb des verlängerten Markes durchtrennt war; Reizung des N. splanchnicus, der 5 Tage vor dem akuten Versuch zwecks Herbeiführung einer Degeneration der gefäßverengernden Fasern aseptisch durchschnitten war; ferner wurde der Versuch an einem Tiere mit unversehrtem Rückenmark vorgenommen; endlich wurde die Absonderung des Magensaftes aus dem Heidenhainschen isolierten kleinen Magen angeregt durch Reizung des 5 Tage vor dem Versuche aseptisch durchtrennten linken N. splanchnicus. Eine leichte Narkose wurde nur vorgenommen, um am Versuchstage die Rückenwunde zu öffnen und den durchtrennten N. splanchnicus in die Elektroden einzuführen. Während der ganzen Dauer des Versuches war der Hund in wachem Zustande, stand selbst im Gestell und beachtete gar nicht das Vorhandensein der Elektroden in der Rückenwunde. Somit unterliegt der Einfluß des sympathischen Nervensystems auf die Tätigkeit der Fundusdrüsen keinem Zweifel mehr. Auch gibt es einige Arbeiten, die die *saftreibende Wirkung des Adrenalins* feststellen. Yukawa[7]) erhielt bei Hunden mit einem nach Pawlow isolierten kleinen Magen eine Zunahme der Sekretion bei Anwendung geringer Dosen Adrenalin (per os und intravenös). Nach Loeper und Verpy[8]) erhöhte die intramuskuläre Einspritzung von 1 mg Adrenalin die Magensekretion um 10 bis 20%. Lim[9]) nahm bei mehreren Tieren in akuten Versuchen eine Anregung der Magensekretion durch Adrenalin wahr. Ivy und Mc Ilvyn[10]) erzielten eine Sekretion aus dem isolierten kleinen Magen bei Einführung von Adrenalin in die Thirysche Fistel. Bei intravenöser Injektion von Adrenalin beobachteten Ivy und Javois[11]) jedoch einen schwachen und nicht konstanten sekretorischen Effekt. Andererseits nahmen Hess und Gundlach[12])

[1]) Axenfeld: L'azione del nervo vago sulla secretione gastrica degle ucelli. Atti e rendiconti d. accad. med.-chir. di Perugia 1890; zitiert nach Uschakow.

[2]) Contejean, Ch.: Contribution à l'étude de la physiologie de l'estomac. Thèse de Paris 1892.

[3]) Schneyer, L.: Magensekretion unter Nerveneinflüssen. Dtsch. med. Wochenschr. 1896, S. 173.

[4]) Uschakow, W. G.: Zur Frage über den Einfluß des Vagus auf die Absonderung des Magensaftes beim Hunde. Dissert. St. Petersburg 1896.

[5]) Orbeli, L. A.: Vergleichung der Tätigkeit der Pepsindrüsen vor und nach Durchschneidung der Vagusäste. Arch. des sciences biol., St. Petersburg Bd. 12, Nr. 1. 1906.

[6]) Volborth, G. W. u. N. N. Kudrjawzew: Der sekretorische Einfluß des Sympathicus auf die Magendrüsen. Vratschebnoe delo 1925, Nr. 19—20, S. 1494.

[7]) Yukawa, G.: Klinisch-experimentelle Untersuchungen der Adrenalinwirkung auf die Magendrüsen. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 14, S. 166. 1908.

[8]) Loeper u. Verpy: L'action de l'adrénaline sur le tractus digestif. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 80, S. 703. 1917.

[9]) Lim: Quart. journ. of exp. physiol. Bd. 13, S. 79. 1922.

[10]) Ivy u. Mc Ilvyn: Americ. journ. of physiol. Bd. 67, S. 124. 1923—1924.

[11]) Ivy u. Javois: Americ. journ. of physiol. Bd. 71, S. 604. 1925.

[12]) Hess, W. R. u. R. Gundlach: Der Einfluß des Adrenalins auf die Sekretion des Magensaftes. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 185, S. 122. 1920.

und Rothlin[1]) an Hunden mit einem isolierten kleinen Magen eine auffallende Hemmung in allen Sekretionsphasen wahr.

Den positiven Einfluß des Adrenalins auf die Sekretion der Magendrüsen hat endgültig Sirotinin[2]) ermittelt. Zwecks Verhütung möglicher hemmender Einflüsse untersuchte Sirotinin den Einfluß des Adrenalins an Hunden nicht mit Pawlowschem, sondern mit Heidenhainschem isolierten kleinen Magen. Es ergab sich, daß subcutane Einführung von Adrenalin (1 Tablette Adrenalin 0,0009 g, Park, Davis & Co., in 1,5 ccm destillierten Wassers) zur gleichen Zeit wie Fütterung mit 200 ccm einer 2,5 proz. Lösung von Liebigs Fleischextrakt sowie auch vor der Fütterung die Magensekretion um das 1,5—2 fache erhöht und sie verlängert. Eine Adrenalininjektion bei Erlöschen der durch Fütterung mit Liebigs Fleischextrakt hervorgerufenen Saftabsonderung hat eine anhaltende, doch verhältnismäßig unbedeutende Sekretion des Saftes zur Folge. Eine subcutane Adrenalininjektion ohne jedwede Fütterung ruft eine deutliche Saftabsonderung nach 40—50 Minuten langer Latenzperiode hervor. Der Forscher ist der Ansicht, daß bei diesen letzteren Versuchen ein Zurückwerfen von Duodenalsäften in den Magen nicht vor sich gehen konnte, da die Duodenalseitenfistel, durch die diese Säfte zur Ausscheidung gelangten, offen blieb. Immerhin wäre es höchst wünschenswert, zu wissen, was während dieser Zeit im großen Magen vorgeht. Da bei den Hunden Sirotinins keinerlei Ruhesekretion vorhanden war, so kann man schwerlich davon sprechen, daß in diesen Fällen der Sekretion eine Gefäßreaktion zugrunde lag. Der Autor ist geneigt, in dieser Sekretion eine unmittelbare Wirkung des Adrenalins, sei es auf die sympathische Innervation der Drüsenelemente, sei es auf sie selbst, zu sehen.

Der *intimere Mechanismus der Wirkung der sekretorischen Nerven* der Magendrüsen ist uns unbekannt. So fehlt es beispielsweise an einer befriedigenden Erklärung für die ungewöhnliche Dauer (5—10 Minuten) der Latenzperiode der Magensaftsekretion bei Nahrungsaufnahme oder Scheinfütterung.

Nicht klar ist ferner die Beteiligung des Nervensystems an der zweiten (Pylorus-)Phase, wo es offenbar eine nicht wenig bedeutsame Rolle spielt.

Bickel[3]) stellte folgende Theorie auf: Naturgemäß ist die Sekretion der chemischen Phase kontinuierlich, da im Blut stets chemische Erreger vorhanden sind. Normalerweise ist sie jedoch intermittierend infolge der hemmenden Nerveneinflüsse, die von dem im Pylorus gelegenen Regulationszentrum ausgehen. Die unlängst aus dem Bickelschen Laboratorium hervorgegangene Arbeit von Litthauer[4]) zeigt deutlich, daß eine intrathorakale Durchtrennung der Nn. vagi zu einer Hypersekretion des nach Pawlow isolierten kleinen Magens führt. Doch nicht alle Tatsachen lassen sich in dieses Schema bringen. Wie weiter oben erwähnt, können verschiedene Verletzungen des Magens [selbst die Anlegung einer Magenfistel, Orbeli[5])] zu einem hypersekretorischen Zustand der Magendrüsen führen. Dies tritt jedoch nicht immer und in einigen Fällen nur vorübergehend ein[6]). Schließlich tritt ein hypersekretorischer Zustand der Bauchspeicheldrüse gleichfalls ein nach Verletzungen des Verdauungskanals und insbesondere des Pylorus [Tonkich[7]); s. Abschnitt „Pankreas"]. Bickel kommt das Verdienst zu, unentwegt auf das Einsetzen eines hypersekretorischen Zustandes der Magendrüsen im Zusammenhang mit einer Störung der Intaktheit ihrer Innervation hinzuweisen. Bis auf den heutigen Tag liegen indes direkte Beweise dafür nicht vor, daß das Nervengeflecht im Pylorus als ein mit Hilfe der Nn. vagi die Magensekretion regulierendes Zentrum angesehen werden kann.

Sawitsch[8]) erklärt die nach Trennung des Pylorus vom Fundus eintretende Hypersekretion durch eine Störung der Regulation des Hormonübertritts in das Blut. Nach

[1]) Rothlin: Communication to Intern. Physiol. Congr. Paris 1920; zitiert nach Lim: Quart. journ. of exp. physiol. Bd. 13, S. 79. 1922.

[2]) Sirotinin, G. W.: Die Wirkung des Adrenalins auf die Sekretion des Heidenhainschen kleinen Magens beim Hunde. Vratschebnoe delo 1923, S. 480 u. 675.

[3]) Bickel, A.: Theorie der Magensaftsekretion. Sitzungsber. d. preuß. Akad. d. Wiss. Jg. 1908, 2. Halbj.-Bd., S. 1144. — Bickel, A.: Mechanismus der Magensaftsekretion. Oppenheimers Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden Erg.-Bd. S. 397. 1913. — Borodenko, Th.: Untersuchungen über den nervösen Regulationsmechanismus der Magensaftsekretion, insbesondere über das Regulationszentrum in der Regio pylorica. Internat. Beitr. d. Ernährungsstörungen Bd. 1, S. 48. 1910.

[4]) Litthauer: Arch. f. klin. Chir. Bd. 113, S. 712. 1919—1920.

[5]) Orbeli: Arch. des sciences de biol. Bd. 12, Nr. 1. 1906.

[6]) Babkin: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen, S. 193. Berlin 1914.

[7]) Tonkich: Zur Physiologie des Pankreas. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 206, S. 525. 1924.

[8]) Sawitsch: Journ. Russe de physiol. Bd. 4, S. 155. 1922.

seiner Auffassung hemmen normalerweise die Nn. vagi den Übertritt der Hormone aus der Schleimhaut des Pylorus in das Blut. Nach Durchtrennung der Nerven gehen die Hormone ungehindert in das Blut über und regen die Fundusdrüsen zu einer permanenten Tätigkeit an. Doch dann muß man zugeben, daß sich die Hormone schon immer in der Schleimhaut fertig vorfinden, und es ist unverständlich, welche Rolle hierbei die chemischen Erreger spielen.

Der Mechanismus der Anregung der Saftsekretion während der zweiten (Pylorus-)Phase.

Dieser Mechanismus kann bis jetzt nicht als aufgeklärt angesehen werden. Bei seiner Erläuterung kann man von folgenden Voraussetzungen ausgehen:

1. *Die Saftabsonderung während der zweiten Phase ist ein durch die langen Nervenbahnen vermittelter Reflex von der Oberfläche des Pylorus auf die Fundusdrüsen.* Diese Auffassung wird dadurch hinfällig, daß Durchtrennung der Nn. vagi[1]), Entnervung des nach Heidenhain isolierten kleinen Magens [„nervenloser Magen", Rheinboldt[2])], Durchtrennung der Nn. vagi, Entfernung des Rückenmarks, des Plexus coeliacus und des Grenzstranges des Sympathicus unterhalb des Diaphragmas [Popielski[3])] die Wirkung der chemischen Erreger nicht beeinträchtigen. Anderseits vermochte Sawitsch[4]) an einem Hunde mit völlig entnervtem isolierten Pylorus (Abtrennung des Pylorus vom Duodenum und Fundus durch alle Schichten, Resektion beider Nn. splanchnici und Zerstörung des Plexus coeliacus) darzutun, daß die Einführung chemischer Agenzien in einen solchen Pylorus die Absonderung von Fundussaft hervorrief, ein mechanischer Reiz auf seine Schleimhaut jedoch zu einer Erhöhung des Pepsingehalts im Fundussaft führte.

2. *Der Reiz wird vom Pylorus durch Vermittlung der kurzen (lokalen) Nervenbahnen zu den Fundusdrüsen weitergeleitet.* Diese — von Popielski[5]) vertretene — Auffassung wird dadurch hinfällig, daß eine vollständige Denervation des Pylorus die safttreibende Wirkung der in den Pylorus eingeführten chemischen Agenzien nicht beseitigt [Sawitsch[1])]. (Einer der Beweise dafür, daß der Pylorus denerviert war, ist das Ausbleiben von Erbrechen bei solchen Tieren bei mechanischer Ausdehnung des Pylorus. Bei Hunden, deren Pylorus seine Nervenverbindungen aufrechterhielt, genügte es, den Druck im Pylorus um 20—30 cm zu erhöhen, um Erbrechen hervorzurufen [Sawitsch[6])].

3. *Eine Reizung des Pylorus verändert die Blutzirkulation in den Fundusdrüsen und verstärkt die Bewegungen des Fundusteils des Magens, und dies führt zu einer Erhöhung der Magensaftsekretion.* Diese Hypothese beruht auf einigen Erwägungen Carlsons[7]) [vgl. auch Ivy, Lim und McCarthy[8])]. Daß eine Erhöhung der Blutzirkulation in der arbeitenden Drüse die Sekretion verstärkt, eine Einschränkung derselben aber die Absonderung verringert, ist zur Genüge bekannt (siehe Abschnitt „Die Speicheldrüsen" und „Die Bauchspeicheldrüse" dieser Arbeit). Man kann ferner zugeben, daß eine Verstärkung der Bewegung gleichfalls die vorhandene Sekretion erhöht (siehe oben), doch schwerlich kann

[1]) S. Literatur Babkin: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen, S. 189. Berlin 1914.

[2]) Rheinboldt, M.: Über den Sekretionsablauf an dem der extragastralen Nerven beraubten Magenblindsack. Internat. Beitr. d. Ernährungsstörungen Bd. 1, S. 65. 1910.

[3]) Popielski, L.: Über das peripherische reflektorische Zentrum der Magendrüsen. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 16, S. 121. 1902.

[4]) Sawitsch, W. W.: Die Rolle des Pylorus in der Pepsinabsonderung durch die Fundusdrüsen. Journ. Russe de physiol. Bd. 4, S. 165. 1922.

[5]) Popielski: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 16, S. 121. 1902.

[6]) Sawitsch, W. W.: Zur Frage über den Mechanismus der zweiten Phase der Magensaftsekretion. Journ. Russe de physiol. Bd. 4, S. 155. 1922.

[7]) Carlson, A. I.: Physiol. review Bd. 3, S. 1 1923.

[8]) Ivy, Lim u. McCarthy: Quart. journ. of exp. physiol. Bd. 15, S. 13 u. 55. 1925.

man der Auffassung beipflichten, daß sowohl die eine wie die andere Erscheinung die Sekretion *anzuregen* vermögen. Jedenfalls müßten solche Einflüsse, wenn sie vom Pylorus ausgehen könnten, nicht durch die örtlichen Nervenelemente, sondern durch das Blut weitergeleitet werden, wie dies aus den obenerwähnten Versuchen von Sawitsch mit einem isolierten entnervten Pylorus ersichtlich ist.

4. *Die Erreger der Sekretion bilden sich in Körperzellen, gelangen mit dem Blute in die Drüsenzellen, entfalten dort ihre spezifische Wirkung und erscheinen als Bestandteile des Sekretes*, eine von Krimberg[1]) entwickelte Theorie. Krimberg [siehe auch Komarow[2])] stellt das Vorhandensein von spezifischen, die Arbeit der Verdauungsdrüsen regulierenden Hormonen in Abrede. Die Drüsentätigkeit werde durch in hohem Grade aktive Verbindungen, die Produkte regressiver Eiweißumwandlung, die in jeder Zelle vorhanden wären, angeregt. Der Mechanismus der Wirkung dieser Substanzen beispielsweise auf die Drüsenzelle bestände darin, daß sie die intracellulären Fermente aktivieren; das Nervensystem erleichtere nur die Wirkung dieser Elemente. Der Autor und seine Mitarbeiter haben gezeigt, daß Carnosin bei subcutaner und intravenöser Injektion beim Hunde die Sekretion der Magendrüsen anregt. Schwächer wirken Carnitin und Methylguanidin. Nach Schwarz-Goldschmidt[3]) regt Carnosin bei örtlicher Anwendung die Sekretion der Magendrüsen nicht an.

Allein auch dieser Auffassung kann man sich nicht anschließen. Erstens sind als chemische Erreger nicht nur die Extraktivstoffe der Muskelgewebe, sondern auch viele andere Substanzen anzusehen (siehe oben). Zweitens muß der chemische Erreger, um die Fundusdrüsen in Tätigkeit zu setzen, unbedingt mit dem Pylorus in Berührung kommen. Die Wirkung der chemischen Erreger aus dem Dünndarm ist, wie wir gesehen haben, eine sehr schwache, obwohl die Resorption hier unvergleichlich viel besser vor sich geht als im Magen, und vom Rectum aus üben sie überhaupt keine Wirkung aus. Die Einführung von Liebigs Fleischextrakt in das Blut ruft eine sehr schwache Magensaftsekretion hervor [Lobassow[4]), Popielski[5])]. Drittens paralysiert Atropin die sekretorische Wirkung der chemischen Agenzien bei ihrer Anwesenheit im Magen [Sanozki[6])] oder im isolierten Pylorus [Zeljony und Sawitsch[7])]. Jedoch bei Einführung beispielsweise von Liebigs Fleischextrakt in das Blut wird selbst eine schwache Sekretion der Fundusdrüsen durch Atropin nicht zum Stillstand gebracht [Molnár[8]), Zeljony und Sawitsch[7])]. Somit ist der Mechanismus der Wirkung der chemischen Agenzien vom Pylorus aus und bei Einführung in das Blut oder subcutaner Injektion nicht identisch.

5. Noch eine Auffassung ist möglich: *die chemischen Erreger der zweiten Phase bilden in der Schleimhaut des Pylorus Hormone oder aktivieren die durch sie zur Erzeugung gelangenden Hormone. Die Hormone werden mit dem Blut den Fundusdrüsen zugeführt und regen ihre Tätigkeit an.* Es ist dies die Auffassung

[1]) Krimberg, R.: Hormone. Charkow 1919. Die neueste Darstellung findet sich bei Krimberg, R.: Biochem. Zeitschr. Bd. 157, S. 187. 1925.

[2]) Komarow, S. A.: Zur Frage nach dem Mechanismus der Darmsekretion. 1. Mitt. Biochem. Zeitschr. Bd. 146, S. 122. 1924; 2. Mitt. Ebenda Bd. 147, S. 221. 1924.

[3]) Schwarz, C.: Über die physiologischen Wirkungen der Muskelextraktivstoffe. 1. Mitt. E. Goldschmidt: Über die physiologischen Wirkungen des Carnosins. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 202, S. 435. 1924.

[4]) Lobassow: Dissert. St. Petersburg 1896.

[5]) Popielski: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 16, S. 121. 1902.

[6]) Sanozki: Dissert. St. Petersburg 1893.

[7]) Zeljony u. Sawitsch: Verhandl. d. Ges. russ. Ärzte zu St. Petersburg, Januar bis Mai 1911—1912.

[8]) Molnár, B.: Zur Analyse des Erregungs- und Hemmungsmechanismus der Magendrüsen. Dtsch. med. Wochenschr. 1909, S. 754.

von Edkins[1]). Trotz der energischsten Angriffe, denen die Edkinssche Theorie von allen Seiten ausgesetzt ist, gelangt man auf Grund des Studiums der äußerst umfangreichen Literatur über diese Frage zu der Überzeugung, daß beim gegenwärtigen Stand unsere Kenntnisse diese Auffassung immerhin die einzige ist, die bis zu einem gewissen Grade den Mechanismus der Magensaftsekretion während der zweiten Phase zu erklären vermag. Eine große Verwirrung wurde in die Frage dadurch hineingebracht, daß man der Wirkung verschiedener Schleimhautextrakte eine besonders große Bedeutung beilegte: eine äußerst grobe Methode, die nur in einzelnen Fällen physiologische Hinweise geben kann (wie z. B. Pankreassekretin). Andererseits wurden die Besonderheiten der Magensekretion völlig außer acht gelassen und der Mechanismus der zweiten Phase der Magenabsonderung genau so behandelt wie der Mechanismus der Anregung der Pankreassekretion durch Salzsäure. Doch besteht zwischen den beiden Mechanismen ein gewaltiger Unterschied. So wird z. B. die Sekretion der zweiten Phase der Magenabsonderung durch Atropin paralysiert; die durch Einführung von Salzsäure in das Duodenum hervorgerufene Sekretion des Pankreassaftes wird durch Atropin nicht paralysiert. Eine Chloroformanästhesie hat fast keinen hemmenden Einfluß auf die durch Säure hervorgerufene Pankreassekretion — sofern es nur nicht bis zur Lähmung der sezernierenden Zellen selbst kommt[2]). Umgekehrt wird eine Anregung der Fundusdrüsen von der Oberfläche des Pylorus aus bei Chloroformierung unmöglich, während Alkohol, ins Rectum eingeführt, die Sekretion noch anregt[3]). Somit bestehen hier irgendwelche besonderen Beziehungen. Die Annahme liegt nahe, daß bei den Magendrüsen eine größere Abhängigkeit vom Nervensystem vorhanden ist als bei der Bauchspeicheldrüse.

Extrakte.

Edkins[4]) stützt seine Theorie auf Versuche, in denen er Extrakte der Schleimhaut der verschiedenen Teile des Verdauungskanals in das Blut eines narkotisierten Tieres einführte. Später bestätigten Edkins und Tweedy[5]), indem sie sich gleichfalls der Methode akuter Versuche bedienten, diese Ergebnisse vermittels Einführung verschiedener Substanzen in den durch einen Ballon vom Fundus abgesonderten Pylorus. Die Resultate dieser letzteren Untersuchung werden von Ivy und Whitlow[6]) umgestoßen.

Nach Edkins regen nur vermittels Wittepepton, 0,4% Salzsäure, 5% Glucose, 5% Dextrin und Glycerin hergestellte Extrakte der Schleimhaut des Pylorusteils des Magens, wenn sie in das Blut eingeführt werden, die Magensaftsekretion bei einer narkotisierten Katze an. Extrakte aus anderen Teilen des Verdauungskanals, und die zur Herstellung der Extrakte dienenden Substanzen selbst, sind unwirksam. Diese Daten wurden bestätigt von Maydell[7]) in chronischen Versuchen an Hunden mit einer Oesophagotomie und einer Magenfistel (subcutane Injektion von mit Salzsäure hergestellten Extrakten) und in noch bestimmterer Form an Hunden mit einem nach Pawlow isolierten kleinen Magen und einer Magenfistel [intramuskuläre Injektion eben dieser Extrakte, Keeton und Koch[8])].

[1]) Edkins, J. S.: The chemical mechanism of gastric secretion. Journ. of physiol. Bd. 34, S. 183. 1906. — S. auch Edkins u. Tweedy: Ebenda Bd. 38, S. 263. 1908.

[2]) Siehe Babkin: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. S. 330. Berlin 1914.

[3]) Sawitsch: Journ. Russe de physiol. Bd. 4, S. 155. 1922.

[4]) Edkins: Journ. of physiol. Bd. 34, S. 183. 1906.

[5]) Edkins u. Tweedy: Journ. of physiol. Bd. 38, S. 263. 1908.

[6]) Ivy u. Whitlow: Journ. of physiol. Bd. 60, S. 578. 1922.

[7]) Maydell, E.: Zur Frage des Magensecretins. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 150, S. 390. 1913.

[8]) Keeton, R. W. u. F. C. Koch: The distribution of gastrin in the body. Americ. journ. of physiol. Bd. 37, S. 481. 1915.

Nach der Ansicht dieser letzteren Forscher findet sich *Gastrin*, womit sie den wirksamen Bestandteil der Extrakte bezeichnen (es empfiehlt sich, diese Bezeichnung im Gegensatz zu dem die Pankreassekretion anregenden *Sekretin* beizubehalten), in gleichen Mengen sowohl in der Schleimhaut des Pylorus- als auch des Fundusteils des Magens, in bedeutend geringerer Konzentration im Duodenum, während in der Speiseröhre nur Spuren vorhanden sind. Es fehlt in der Bauchspeicheldrüse, der Gl. submaxillaris und den glatten und quergestreiften Muskeln.

Gegen diese Daten wurden von zahlreichen Forschern Einwände erhoben. Vor allem wurde darauf hingewiesen, daß das Gastrin nicht spezifisch sei und daß die die Sekretion der Magendrüsen ebenso wie auch der Bauchspeicheldrüse anregende Substanz aus einer ganzen Reihe von Organen und Geweben extrahiert werden könne. An erster Stelle ist die Arbeit von Popielski[1]) zu nennen. Popielski nimmt an, daß die Substanz oder die Substanzen, die in den Extrakten fast sämtlicher Organe ebenso wie auch im Wittepepton vorhanden sind, eine ganze Reihe von Drüsen (Speichel-, Magen-, Bauchspeichel- und Darmdrüsen) nicht dadurch anregen, daß sie unmittelbar auf die Drüsenelemente einwirken, sondern indem sie den Blutdruck herabsetzen, das Blut weniger gerinnbar und die Blutgefäße durchlässiger machen. Diese Substanz nannte er „Vasodilatin".

Auf die sekretorische Wirkung nicht nur des Extrakts der Schleimhaut des Pylorusteils des Magens, sondern auch anderer Teile des Verdauungskanals und der Extrakte aus verschiedenen Organen ist von folgenden Forschern hingewiesen worden: Emsmann[2]) (Extrakt aus der Schleimhaut des Pylorus, Fundus, Duodenums und der Mehrzahl der Organe); Rogers, Rahe, Fawcett und Hackett[3]) (es regten die Sekretion der Magendrüsen an: Extrakte aus Thyreoidea, Parathyreoidea, Thymus, Milz, Leber, Pankreas; es hemmten die Sekretion: Extrakte aus Hypophyse und Nebenniere); Tomaszewski[4]) (Pylorus-, Magen-,

[1]) Popielski, L.: Über die Wirkungsart von Säure (HCl) und Salzsäureextrakten verschiedener Teile der Schleimhaut des Verdauungskanals auf die sekretorische Arbeit der Bauchspeicheldrüse. Russkij vratsch 1902, S. 1797. — Popielski, L.: Über die physiologischen und chemischen Eigenschaften des Pepton Witte. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 126, S. 483. 1909. — Popielski, L.: Über die physiologische Wirkung von Extrakten aus sämtlichen Teilen des Verdauungskanals (Magen, Dick- und Dünndarm) sowie des Gehirns, Pankreas und Blutes, und über die chemischen Eigenschaften des darin wirkenden. Ebenda Bd. 128, S. 191. 1909. — Popielski, L. u. K. Panek: Chemische Untersuchungen über das Vasodilatin, den wirksamen Körper der Extrakte aus sämtlichen Teilen des Verdauungskanals, dem Gehirn, Pankreas und Pepton Witte. Ebenda Bd. 128, S. 222. 1909. — Popielski, L.: Über die Eigenschaften des Harnes, den Blutdruck herabzusetzen. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 24, S. 635. 1910. — Popielski, L.: Erscheinung bei direkter Einführung von chemischen Körpern in die Blutbahn. Ebenda Bd. 24, S. 1102. 1910. — Popielski, L.: Über den Einfluß der Organextrakte auf die Sekretion des Magensaftes, des Pankreassaftes, des Darmsaftes und auf die Peristaltik der Därme. Gazeta lekarska 1910, Nr. 34—37; zitiert nach Zentralbl. f. Biochem. u. Bioph. Bd. 11, S. 724. 1910—1911. — Popielski, L.: Die Wirkung der Organextrakte und die Theorie der Hormone. Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 534. — Popielski, L.: Blutdruck und Ungerinnbarkeit des Blutes bei der Tätigkeit der Verdauungsdrüsen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 144, S. 135. 1912. — Popielski, L.: Die Ungerinnbarkeit des Blutes bei der reflektorischen Tätigkeit der Speicheldrüsen und der Bauchspeicheldrüse. Das allgemeine Sekretionsgesetz der Verdauungssäfte. Ebenda Bd. 150, S. 1. 1913. — Popielski, L.: Zur Frage des Magensecretins. Ebenda Bd. 152, S. 168. 1913.

[2]) Emsmann, O.: Über hämatogene Erregung von Magensekretion durch Salzsäureextrakte der großen drüsigen Organe des Körpers und des Darminhalts. Internat. Beitr. d. Ernährungsstörungen Bd. 3, S. 117. 1912.

[3]) Rogers, J., J. Raha, G. Fawcett u. G. Hackett: The effect upon the gastric secretion of organ extracts. Americ. journ. of physiol. Bd. 39, S. 345. 1915—1916.

[4]) Tomaszewski, Z.: Über die chemischen Erreger der Magendrüsen. I. Teil: Der Einfluß von Organextrakten auf die Sekretion des Magensaftes. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 170, S. 260. 1918.

Darmextrakte); Rogers, Rahe und Ablahadian[1]) beobachteten eine Verstärkung der Magensekretion bei subcutaner Einführung eines Schilddrüsenextrakts und eine Hemmung der Magenabsonderung bei Einführung von Extrakten aus Hypophyse und Nebenniere. Die Wirkung des letzten Extrakts ist nicht nur auf das in ihm enthaltene Adrenalin, sondern hauptsächlich auf Nucleoproteide zurückzuführen; Luckhardt, Keeton, Koch und La Mer[2]) änderten in einer späteren Arbeit die Methode der Extraktgewinnung: sie bedienten sich jetzt nicht nur der Salzsäurefraktion, sondern auch der Alkoholfraktion der Extrakte, die sie früher verworfen hatten. Sie zeigten jetzt, daß die Magensekretion annähernd in gleichem Maße erregt wird durch Magen- und Duodenumextrakte und durch Extrakte der Schilddrüse bei intramuskulärer Injektion. Milz, Thymus, Gehirn, Muskeln, Magensaft und die Produkte der Fibrinverdauung durch Pepsin enthielten kein Gastrin. Haramaki[3]) nahm eine Erregung der Magensekretion durch Extrakte aus allen Teilen des Verdauungskanals wahr. Luckhardt, Henn und Palmer[4]) vermochten keinen Unterschied in der sekrettreibenden Wirkung von Gastrin (Extrakte aus der Magenschleimhaut) und Secretin (Extrakte aus der Schleimhaut des Duodenums) wahrzunehmen. Lim[5]) weist auf den verschiedenen safttreibenden Effekt bei Extrakten der verschiedenen Teile des Verdauungskanals hin (am wirksamsten war der Pylorusextrakt), nimmt jedoch an, daß dies auf das Extraktionsverfahren zurückgeführt werden könne.

Nachstehend aufgeführte Substanzen erregen bei subcutaner oder intravenöser Injektion Magensaftabsonderung: Pepton [Gley[6])], Liebigs Fleischextrakt [Lobassow[7]), Popielski[8]) Molnár[9])], neutralisierter Magensaft [Frouin[10]), Eisenhardt[11])], die Produkte der Caseinverdauung und Lactalbumin [schwache Wirkung, Eisenhardt[12])].

Der Effekt subcutaner Injektion einiger Aminosäuren (Cystin, β-Alanin, Histidindichlorhydrat, dl-α-Aminobuttersäure) ist sehr zweifelhaft [Koch, Luckhardt und Keeton[13]) Ivy und Javois[14])]. Die Mehrzahl der Aminosäuren erregen bei subcutaner und intravenöser Einführung die Magensaftsekretion nicht [Schweitzer[15]), Ivy und Javois[14])].

Eine *Gastrininjektion beim Menschen* erregt die Sekretion der Magendrüsen [Lim, Matheson und Schlapp[16])]. Ammon und Lim[17]) vermochten nicht, das Vorhandensein

[1]) Rogers, J., J. M. Raha u. E. Ablahadian: The stimulation and inhibition of the gastric secretion which follows the subcutaneous administration of certain organ extracts. Americ. journ. of physiol. Bd. 48, S. 79. 1919.

[2]) Luckhardt, A. B., R. W. Keeton, F. C. Koch u. V. La Mer: Gastrin Studies. II. Further studies on the distributions and extraction of gastrin bodies. Americ. journ. of physiol. Bd. 50, S. 527. 1919—1920.

[3]) Haramaki, K.: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkungsstärke der Secretine des Digestiontraktes. Biochem. Zeitschr. Bd. 129, S. 503. 1922.

[4]) Luckhardt, A. B., S. C. Henn u. W. L. Palmer: On the specifity of gastric and pancreatic secretion. Americ. journ. of physiol. Bd. 59, S. 457. 1922.

[5]) R. K. S. Lim: The question of a gastric hormone. Quart. journ. of exp. physiol. Bd. 13, S. 79. 1922.

[6]) Gley, E.: Action des injections intra-veineuses de propeptone sur les sécrétions en général. Bull. du mus. d'hist. nat. Bd. 3, S. 244. 1897. — Gley, E.: Sur le mode d'action des substances anticoagulantes du groupe de la propeptone. Action de ces substances sur les sécrétions. Cinquant de la soc. de biol. 1899, S. 701.

[7]) Lobassow: Dissert. St. Petersburg 1896.

[8]) Popielski: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 16, S. 121. 1902.

[9]) Molnár: Dtsch. med. Wochenschr. 1909, S. 754.

[10]) Frouin, A.: Action sécrétoire du suc gastric sur la sécrétion stomacale. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 58, S. 887. 1905.

[11]) Eisenhardt, W.: Beitrag zur Kenntnis des Magensecretins. Internat. Beitr. d. Ernährungsstörungen Bd. 1, S. 358. 1910.

[12]) Eisenhardt, W.: Über die hämatogene Anregung der Magensaftsekretion durch verschiedene Bestandteile der Nahrung. Internat. Beitr. d. Ernährungsstörungen Bd. 2, S. 206. 1911.

[13]) Koch, Luckhardt u. Keeton: Americ. journ. of physiol. Bd. 52, S. 508. 1920.

[14]) Ivy u. Javois: Americ. journ. of physiol. Bd. 71, S. 591. 1925.

[15]) Schweitzer: Biochem. Zeitschr. Bd. 107, S. 256. 1920.

[16]) Lim, R. K. S., A. R. Matheson u. W. Schlapp: The effect of histamine and gastrin on the human gastric secretion and alveolar CO_2. Journ. of physiol. Bd. 57, Proc. 17. März 1923.

[17]) Ammon, S. E. u. R. K. S. Lim: The „gastrin" content of the human pyloric mucous membrane. Brit. journ. of exp. pathol. Bd. 4, S. 27. 1923.

von Gastrin in der Schleimhaut des Pylorus von Leichen nachzuweisen; Ivy und Oberhelman[1]) haben jedoch diesen Nachweis erbracht. Extrakte der Schleimhaut des menschlichen Duodenums waren nach der Ansicht der letztgenannten Forscher an Wirkungsstärke um die Hälfte schwächer als Extrakte der Pylorusschleimhaut.

Die Wirkung verschiedener Extrakte (Schilddrüsen-, Pankreas-, Thymus-, Ovarienextrakt sowie auch Adrenalin und Hypophysin) auf die Tätigkeit des menschlichen Magens bei subcutaner Injektion in normalen und pathologischen Fällen hat Boenheim[2]) untersucht.

Die Wirkung von Histamin auf die Magendrüsen.

Gestützt auf die Arbeiten von Dale und Laidlow[3]) und Barger und Dale[4]), die die Möglichkeit einer Indentität von Vasodilatin mit β-Imidazolyläthylamin (Histamin) einräumten, hat Popielski[5]) die Ansicht ausgesprochen, daß gerade Histamin einen wirksamen Grundbestandteil der verschiedenen Extrakte darstellt. Nach seiner Auffassung regt Histamin die Sekretion der verschiedenen Drüsen an, setzt den Blutdruck herab usw.

Histamin regt bei subcutaner und intramuskulärer Injektion die Magenabsonderung an; bei intravenöser Histamineinführung ist es nur vereinzelten Forschern gelungen, eine schwache Magensekretion zu erzielen. Im Falle einer Einführung per os ist die Anwendung bedeutend größerer Dosen Histamin erforderlich als bei subcutaner oder intramuskulärer Injektion.

Die Anregung einer Magensekretion bei Einführung von Histamin wurde von folgenden Forschern an Tieren beobachtet: Popielski[6]) (einem Hunde subcutan 0,0002 g auf 1 kg Körpergewicht; Sekretion kommt bei Durchschneidung der Nn. vagi und Einführung von Atropin nicht zum Stillstand; Einführung in den Darm ergibt keinen Effekt). Keeton, Koch und Luckhardt[7]) (0,5—1,0 mg Histamin intramuskulär bei Hund, Katze, Kaninchen: Wirkung trat erst nach 1 Stunde ein; bei einem Meerschweinchen: undeutliches Resultat; positiver Effekt war vorhanden bei einer Ente und einem Frosch; wirksame Dosis für das letztere Tier $^1/_{15}$—$^3/_{15}$ mg). Rothlin und Gundlach[8]) (einem Hunde sucutan 0,033 mg pro Kilogramm Körpergewicht; intravenös unwirksam; per os 20mal stärkere Dosis erforderlich; Histamin verstärkt nicht nur die Sekretion, sondern auch die Bewegungen des Magens). Eweyk und Tennenbaum[9]) (beobachteten an einem Hunde mit einem kleinen Pawlowschen Magen einen safttreibenden Effekt bei einer subcutanen Injektion von auf 140° C resp. 200° C erhitztem Histamin, was 3 mg resp. 2,3 mg nichterhitztem Histamin entsprach; Popielski, l. c., beobachtete eine Zerstörung des Histamins schon bei 134—135° C).

[1]) Ivy, A. C. u. H. A. Oberhelman: The presence of „gastrin" in human postmortem pyloric and duodenal mucosa. Americ. journ. of physiol. Bd. 67, S. 451. 1923 bis 1924.

[2]) Boenheim, F.: Über den Einfluß von Blutdrüsenextrakten auf die Magensekretion. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 26, S. 74. 1920.

[3]) Dale, H. H. u. P. P. Laidlow: The physiological action of β-imidazolylethylamine. Journ. of physiol. Bd. 41, S. 318. 1910. — Dale, H. H. u. P. P. Laidlow: Further observations on the action of β-Imidazolyläthylamine. Ebenda Bd. 43, S. 182. 1911.

[4]) Barger u. H. H. Dale: β-imidazolylethylamine a depressor constituent of intestinal mucosa. Journ. of physiol. Bd. 41, S. 499. 1911.

[5]) Popielski, L.: β-Imidazolyläthylamin und die Organextrakte. 1. Teil: β—i als mächtiger Erreger der Magendrüsen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 178, S. 214. 1920. 2. Teil: Einfluß der Säuren auf die die Magensaftsekretion erregende Wirkung der Organextrakte. Ebenda Bd. 178, S. 237. 1920.

[6]) Popielski, L.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 178, S. 214. 1920.

[7]) Keeton, R. W., F. C. Koch u. A. B. Luckhardt: Gastrin Studies. III. The response of the stomach mucosa of various animals to gastrin bodies. Americ. journ. of physiol. Bd. 51, S. 454. 1920.

[8]) Rothlin, E. u. R. Gundlach: Étude expérimentale de l'influence de l'histamine sur la sécrétion gastrique. Arch. internat. de physiol. Bd. 17, S. 59. 1921.

[9]) Eweyk, C. v. u. M. Tennenbaum: Secretin-Studien. 1. u. 2. Mitt. Biochem. Zeitschr. Bd. 125, S. 238 u. 246. 1921.

Koskowski[1]) (Tauben mit Magenfistel; subcutan oder intracutan starke Wirkung, Mindestdosis 0,1—0,2 mg; in den Kropf oder Magen: ohne Einfluß; in den Darm: Effekt positiv, jedoch muß die Dosis 30—40mal größer sein als bei subcutaner Injektion. Histamin wird im Blute nicht zerstört. Es transformiert sich nicht im Blute in sekrettreibende Körper, erfährt diese Veränderungen jedoch in anderen Geweben und insbesondere in der Haut. Atropin hebt die durch Histamin hervorgerufene Sekretion nicht auf). Lim[2]) (bei einer Katze von 2,7—3,9 kg Gewicht rief 1—3 ccm 0,0001proz. Histamin *intravenös* eingeführt eine schwache Sekretion der Magendrüsen hervor). Lim und Schlapp[3]) (vertreten die Ansicht, daß Histamin direkt beim Hunde weder die Pankreassaftabsonderung noch die Gallensekretion anregt. Der positive Effekt seiner Wirkung ist in diesem Falle auf eine Anregung der Magensekretion zurückzuführen). Ivy und Mc Ilvain[4]) (1 : 1000 Histaminlösung, eingeführt in die Thirysche Fistel bei einem Hunde, verstärkt die Sekretion aus dem isolierten kleinen Magen). Lim[5]) (einem Hunde mit einem isolierten kleinen Magen, subcutan 1 mg Histamin). Ivy und Javois[6]) (bei einem Hunde verstärkt Histamin nicht nur bei subcutaner Injektion, sondern auch bei Einführung per os mittels einer Magensonde in großen Dosen — 50—100 mg — die Magensekretion). Lim, Ivy und Mc Carthy[7]) (örtliche Wirkung in Form einer Befeuchtung der Schleimhaut des isolierten denervierten kleinen Magens mit Histamin: 50 mg in 20 ccm Wasser).

Eine *Erregung der Magensekretion bei subcutaner Einführung von Histamin beim Menschen* wurde von folgenden Forschern beobachtet: Carnot, Koskowski und Libert[8]) (Dosis von 0,75—1,75 mg); Matheson und Ammon[9]) (Dosis von 0,5 mg, starke Magenabsonderung, Maximum nach 30—50 Minuten); Lim, Matheson und Schlapp[10]) (Dosis 1,5 mg, Sekretion hielt sich ungefähr 1 Stunde, mittlere Dosen Atropin brachten sie nicht zum Stillstand); Lim, Matheson und Schlapp[11]) (Dosis 1,5 mg, Erregung der Pankreassekretion beim Menschen findet nur dann statt, wenn der saure Mageninhalt in das Duodenum eindringt).

Es fehlt nicht an Hinweisen auf die Möglichkeit einer *Histaminbildung im Darmkanal*. So nimmt Popielski[12]) an, daß Vasodilatin während der peptischen und tryptischen Verdauung zur Bildung gelangt. Mellanby und Tworth[13]) konstatierten die Anwesenheit des Bacterium coli im Dünndarm, das imstande war, Histidin in Histamin umzusetzen. Berthelot und Bertrand[14]) isolierten ein derartiges Bacterium aus dem Darmkanal eines Menschen.

[1]) Koskowski, W.: L'action de l'histamine sur la sécrétion du suc gastrique chez les pigeons. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 174, S. 247. 1922. — S. auch W. Koskowski: Le mode d'action de l'histamine sur la sécrétion gastrique. (Remarque au sujet d'un travail de Rothlin et Gundlach sur l'influence sécrétoire de l'histamine.) Arch. internat. de physiol. Bd. 17, S. 344. 1922. — Danyz-Michel u. W. Koskowski: Étude de quelques fonctions digestives chez les pigeons normaux, nourris au riz poli et en inanition. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 175, S. 54. 1922.

[2]) Lim: Quart journ. of exp. physiol. Bd. 13, S. 79. 1922.

[3]) Lim, R. K. S. u. W. Schlapp: The effect of histamine, gastrin and secretin on the gastroduodenal secretions in animals. Quart. journ. of exp. physiol. Bd. 13, S. 393. 1923.

[4]) Ivy u. Mc Ilvain: Americ. journ. of physiol. Bd. 67, S. 124. 1923.

[5]) Lim, R. K. S.: Americ. journ. of physiol. Bd. 69, S. 318. 1924.

[6]) Ivy u. Javois: Americ. journ. of physiol. Bd. 71, S. 604. 1925.

[7]) Lim, Ivy u. Mc Carthy: Quart. journ. of exp. physiol. Bd. 15, S. 13. 1925.

[8]) Carnot, P., W. Koskowski u. E. Libert: L'influence de l'histamine sur la sécrétion des sucs digestifs chez l'homme. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 575. 1922.

[9]) Matheson, A. R. u. Ammon: Observations on the effect of histamine on the human gastric secretion. Lancet Bd. 204, S. 482. 1923.

[10]) Lim, R. K. S., A. R. Matheson u. W. Schlapp: The effect of histamine and gastrin on the human gastric secretion and alveolar CO_2. Journ. of physiol. Bd. 57, S. 52. 1923. — Lim, R. K. S., A. R. Matheson u. W. Schlapp: Observations on the human gastro-duodenal secretions, with special reference to the action of histamine. Quart. journ. of exp. physiol. Bd. 13, S. 361. 1923.

[11]) Lim, R. K. S., A. R. Matheson u. W. Schlapp: A new gastro-duodenal Technique. Edinburgh med. journ., Juli 1923.

[12]) Popielski, L.: Gazeta lekarska 1910, Nr. 34—37; zitiert nach Zentralbl. f. Biochem. u. Biophys. Bd. 11, S. 724. 1910—1911.

[13]) Mellanby, E. u. F. W. Tworth: On the presence of β-imidazolylethylamine in the intestinal wall; with a method of isolating a bacillus from the alimentary canal which converts histidine into this substance. Journ. of physiol. Bd. 45, S. 53. 1912.

[14]) Berthelot, A. u. D. M. Bertrand: Recherches sur la flore intestinale. Isolement d'un microbe capable de produire de la β-imidazoléthylamine aux depands de l'histidine. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 154, S. 1643. 1912. — Berthelot, A. u. D. M. Bertrand: Recherches sur la flore intestinale. Sur la production possible de ptomïanes en milieu acide. Ebenda Bd. 156, S. 1027. 1913.

Aber trotz des sekretorischen Effekts, den man bei Einführung von Histamin erzielt, und trotz der immerhin bestehenden Möglichkeit seiner Bildung im Darmkanal *ist Histamin offenbar nicht identisch mit Gastrin.* Es ist durchaus zweifelhaft, ob Histamin als solches an dem sekretorischen Mechanismus der zweiten Phase beteiligt ist.

So nahmen Abel und Kubota[1]) an, daß Histamin einen in den Geweben und Organen weitverbreiteten Körper darstellt. Unter anderem isolierten sie Histaminpikrat aus der Schleimhaut des Magens. Jedoch ist nach ihrer Ansicht Histamin ein wirksamer Grundbestandteil der die Sekretion der Magendrüsen anregenden Extrakte. Koessler und Hanke[2]) vermochten bei Anwendung einer exakteren chemischen Methode sich mit vielen der Ergebnisse von Abel und Kubota indes nicht einverstanden zu erklären. Unter anderem sind sie der Meinung, daß Histamin beim Passieren der Wandung des Darmkanals unschädlich gemacht wird. Zweifellos toxische Dosen Histamin können in den Verdauungskanal ohne Schaden für das Tier eingeführt werden, während ihre subcutane Injektion oder selbst ihre Einführung in den Pfortaderkreislauf eine Vergiftung hervorruft (21. Mitt.). Koch, Luckhardt und Keeton[3]) unterzogen die Gastrine einer chemischen Untersuchung. Sie gelangten zu dem Schluß, daß die wirksame Substanz im Extrakt der Magenschleimhaut eines Schweines ein sehr stabiler Körper ist. Sie oxydiert sich schwer in sauren oder neutralen Lösungen, wird jedoch bei Erhitzung mit starken Basen in beträchtlichem Umfange zerstört, die wirksame Substanz büßt ihre Aktivität bei anhaltender Hydrolyse mit Säuren nicht ein; somit stellt sie eine Substanz mit basischem Charakter dar. Für den basischen Charakter dieser Substanz spricht auch ihre Diazoreaktion (Pilocarpin ist ebenfalls ein Derivat des Imidazols). Diese und einige andere chemische Eigenschaften sowie ferner der physiologische Charakter der Wirkung des Gastrins bringen dieses dem Histamin außerordentlich nahe. Doch gibt es auch einige Unterschiede. So vermochten die Forscher nicht, das wirksame Prinzip des Gastrins mit Pikrin- oder Pikrolinsäure niederzuschlagen, während Histamin durch diese Reagenzien leicht gefällt wird.

Unlängst hat Parsons[4]) dargetan, daß das Secretin aus der Schleimhaut des Zwölffingerdarms seine safttreibende und depressorische Wirkung nicht dem Histamin verdankt (s. den Abschnitt „Pankreas" dieser Arbeit). Somit sind vom chemischen Gesichtspunkte Gastrin und Histamin offenbar nicht identisch.

Wenn auch, wie oben erwähnt, Histamin scheinbar im Darmkanal zur Bildung gelangen kann, so sind doch Hinweise auf eine pathologische Bedeutung dieser Erscheinung vorhanden [Mutch[5]), Meakins u. Harrington[6])].

Das Hindurchpassieren des Gastrins und des Histamins durch die Leber hat offenbar einen verschiedenen Einfluß auf das Schicksal der beiden Substanzen. Lim und Ammon[7]) beobachteten eine geringere sekretorische und depressorische Wirkung und eine Verlängerung der Latenz bei Einführung eines Pylorusextrakts in den Pfortaderkreislauf im Ver-

[1]) Abel, J. J. u. S. Kubota: On the presence of histamine (β-iminazolylethylamine) in the hypophysis cerebri and other tissues of the body and its occurence among the hydrolytic decomposition products of proteins. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 13, S. 243. 1919. (Hier findet man eine kurzgefaßte Geschichte dieser Frage.)

[2]) Koessler, K. K. u. M. T. Hanke: Studies on proteinogenous amines. III. A quantitative method for separating histamine from histidine. Journ. of biol. chem. Bd. 39, S. 521. 1919. — Hanke, M. T. u. K. K. Koessler: Studies on proteinogenous amines. IX. Is histamine a normal constituent of hypophysis cerebri. Ebenda Bd. 43, S. 557. 1920. — Koessler, K. K. u. M. T. Hanke: Studies on proteinogenous amines. XX. On the presence of histamine in the mammalian organism. Ebenda Bd. 59, S. 879. 1924. — Koessler, K. K. u. M. T. Hanke: Studies on proteinogenous amines. XXI. The intestinal absorption and detoxication of histamine in the mammalian organism. Ebenda Bd. 59, S. 889. 1924.

[3]) Koch, F. C., A. B. Luckhardt u. R. W. Keeton: Gastrin studies. V. Chemical studies on gastric bodies. Americ. journ. of physiol. Bd. 52, S. 508. 1920.

[4]) Parsons, E.: Histamine as a constituent of secretin preparations. Americ. journ. of physiol. Bd. 71, S. 479. 1925.

[5]) Mutch, N.: The formation of β-iminazolylethylamine in the ileum of certain constipated subjects. With a note on the urine in constipation. Quart. journ. of med. Bd. 7, S. 427. 1913—1914.

[6]) Meakins, J. u. C. R. Harrington: Histamine and intestinal intoxication. I a. II. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 18, S. 455. 1921; Bd. 20, S. 45. 1922—1923.

[7]) Lim, R. K. S. u. S. E. Ammon: The effect of portal and jugular injections of pyloric extracts on gastric secretion. Quart. journ. of exp. physiol. Bd. 13, S. 115. 1923.

gleich mit einer Einführung desselben in die V. jugularis. Matsuoka[1]) durchströmte die überlebende Leber eines Kaninchens mit Histamin, Spinatsecretin und Duodenumsecretin in Ringerscher Lösung. Nach einer besonderen Behandlung wurde die Durchströmungsflüssigkeit Hunden mit einer Magenfistel oder einem isolierten kleinen Magen subcutan eingespritzt. Die sekretorische Wirkung des Histamins nach dem Hindurchpassieren durch die Leber erfuhr keine wesentliche Abschwächung; das Spinatsecretin verlor beträchtlich an Wirkungsstärke, und das Duodenumsecretin büßte seine sekretorischen Eigenschaften völlig ein. Popielski[2]) hingegen konstatierte bei Einführung von Histamin in die Mesenterialvene den üblichen Wirkungseffekt. Ivy und Javois[3]) verabreichten Hunden mit Eckscher Fistel Histamin per os in einer Menge von 0,5—0,75 g und fanden, daß solche Tiere dem Gifte gegenüber ebenso tolerant sind wie normale. Andererseits sind Meakins und Harrington[4]) der Ansicht, daß Histamin aus allen Teilen des Verdauungskanals (am besten aus dem Ileum) zur Aufsaugung gelangen könne; die Leber schütze den gesamten Blutkreislauf vor dem zur Resorption gelangten Histamin.

Theoretische Bemerkungen.

Die obigen Ausführungen mahnen zu äußerster Vorsicht bei der Beurteilung der Rolle, die dem Gastrin und Histamin im Mechanismus der Magensekretion während der zweiten Phase zukommt. Offenbar stellt in chemischer Hinsicht und vom physiologischen Gesichtspunkt aus das Pankreassekretin eine der Erforschung leichter zugängliche Substanz dar. So ist beispielsweise Secretin im Darmsaft enthalten und kann von dort leicht gewonnen werden ohne Beimengung einer den Blutdruck herabsetzenden Substanz [Volborth[5])].

Es gibt auch noch andere Unterschiede im humoralen Mechanismus der Magen- und Pankreasdrüsen. Die durch Einführung einer Salzsäurelösung in den Zwölffingerdarm oder durch Einführung von Secretin in das Blut hervorgerufene Absonderung von Pankreassaft wird durch Atropin nicht zum Stillstand gebracht. Wie wir oben gesehen haben, paralysiert Atropin die durch Einführung von Sekretionserregern (außer Alkohol) in den Pylorus hervorgerufene Magensaftabsonderung. Jedoch wird die sekretorische Wirkung des Gastrins [Maydell[6]), Keeton, Gluckhardt und Koch[7])] und Histamins [Keeton, Luckhardt und Kock[7])] durch Einführung von Atropin in Dosen, die den letalen nahekommen, zwar in gewissem Grade gehemmt, kann aber dadurch nicht zum Stillstand gebracht werden. Diejenigen Atropindosen (z. B. 1 mg), die beim Hunde vollauf ausreichen, um die durch Nahrungsaufnahme hervorgerufene Sekretion zu hemmen, beeinträchtigen die sekretorische Wirkung des Histamins nicht. Eine Bluttransfusion von einem gefütterten Tiere auf ein hungriges Tier ergab in bezug auf die Magendrüsen kein positives Ergebnis oder nur sehr zweifelhafte Resultate [Lim[8]), Ivy, Lim, Mc Carthy and Farrell[9]) — chronische Versuche mit Vernähung der Gefäße bei zwei Tieren]. Wie wir weiter unten sehen werden, ergab diese Methode hinsichtlich der Pankreassekretion positive Ergebnisse.

[1]) Matsuoka, K.: Über die Rolle der Leber bei der Secretinverteilung im Blute. Biochem. Zeitschr. Bd. 136, S. 377. 1923.

[2]) Popielski: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 178, S. 237. 1920.

[3]) Ivy u. Javois: Americ. journ. of physiol. Bd. 71, S. 604. 1925.

[4]) Meakins u. Harrington: Journ. of pharmacol. a. therapeut. Bd. 20, S. 45. 1923.

[5]) Volborth, G. W.: The presence of secretin in the intestinal juice. Americ. journ. of physiol. Bd. 28, S. 325. 1925.

[6]) Maydell, E.: Zur Frage des Magensecretins. Dissert. Kiew 1917.

[7]) Keeton, R. W., A. B. Luckhardt u. F. C. Koch: Gastrin Studies. IV. The response of the stomach mucosa to food and gastrin bodies as influenced by atropine. Americ. journ. of physiol. Bd. 51, S. 469. 1920.

[8]) Lim: Quart. journ. of exp. physiol. Bd. 13, S. 79. 1922.

[9]) Ivy, A. C., R. K. S. Lim, J. B. Mc Carthy u. J. I. Farrell: The causes of gastric secretion with a consideration of the mechanism concerned. Proc. physiol. soc. Americ. journ. of physiol. Bd. 72, S. 203. 1925.

Somit weist der Mechanismus der zweiten Phase der Magensekretion Besonderheiten auf, die wir zur Zeit nicht erklären können, und es ist unmöglich, ihn ähnlich dem humoralen Mechanismus des Pankreas schablonenmäßig zu behandeln.

Nichtsdestoweniger muß jedoch zugegeben werden, daß der zweiten Phase immerhin ein humoraler Mechanismus zugrunde liegt. Hierfür sprechen folgende Tatsachen: die Erregung der Sekretion des Fundussaftes bei Einführung chemischer Agenzien in den isolierten und entnervten Pylorus [Sawitsch[1])]; die Möglichkeit einer Erregung des bei einem Hunde in die Brustdrüse transplantierten isolierten kleinen Fundusmagens mittels Einführung von Nahrung in den Verdauungskanal [Ivy und Farrell[2])]. Bei einem Versuche verheilte der kleine Magen in der Brustdrüse sehr gut (die Hündin hatte den jungen Tieren eben erst die Brust entzogen), und nach Ivy und Farrell kann kein Zweifel darüber bestehen, daß 3—4 Stunden nach der Fütterung eine Sekretion in dem transplantierten Magen auftritt. Bei einem anderen Versuch heilte der kleine Magen zwar ein, die sekretorischen Erscheinungen waren jedoch nicht so deutlich.

Soweit die Tatsachen. Eine einwandfreie Theorie des Mechanismus der Magensaftsekretion während der zweiten Phase läßt sich einstweilen nicht aufstellen, um so weniger, als eine vergleichende Untersuchung der Wirkung der chemischen Erreger aus dem mit Nerven versorgten (nach Pawlow) und dem entnervten isolierten Pylorus auf die Fundusdrüsen nicht vorgenommen wurde. Eine Erklärung des Mechanismus der Sekretion während der zweiten Phase, die in Anbetracht des Gesagten immerhin den größten Anspruch auf Wahrscheinlichkeit hat, liegt in der Auffassung von Edkins, daß die im Pylorus gebildeten chemischen Erreger auf dem Wege über das Blut wirken.

Die Darmphase der Magensekretion.

Über den Mechanismus der Wirkung der Erreger dieser Phase ist nichts bekannt.

Pylorus- und Brunnersche Drüsen.

Die Drüsen des Pylorus und des oberen Teiles des Zwölffingerdarms (Brunnersche Drüsen) sondern Pepsin in alkalischem Medium ab. Die Wirkung des Fermentes zeigt sich bei Ansäuerung des Saftes. Die Methoden der Isolierung dieser Bestandteile, die Fermentzusammensetzung des Saftes und der Verlauf seiner Absonderung unter verschiedenen Bedingungen können hier nicht dargelegt werden. Die erforderlichen Daten findet man bei Babkin[3]). An dieser Stelle sollen nur einige der neuesten Untersuchungen angeführt werden.

Auf Grund histologischer Befunde nimmt Lim[4]) an, daß sich beim Hunde der Pylorusteil von der Pylorus-Duodenumgrenze 40—45 mm weit ausdehnt. Nach seiner Ansicht muß man 3 Arten von Zellen bei den Magendrüsen unterscheiden: 1. Schleimzellen („mucoid cells"), die sich in den Fundusdrüsen finden, und die diesen sehr nahestehenden das Lumen der Kardia-, Pylorus- und offenbar der Brunnerschen Drüsen auskleidenden Zellen, 2. peptische (Haupt-) Zellen und 3. Beleg- („Oxyntic"-) Zellen. Die letzteren beiden Zelltypen kommen nur in den Fundusdrüsen vor.

Aschoff[5]) unterscheidet im Magen 3 Zonen: 1. die Zone der *Fundus-* oder *Körperdrüsen.* Die Drüsen enthalten Hauptzellen, Belegzellen und gelegentlich Zwischenzellen.

[1]) Sawitsch: Journ. Russe de physiol. Bd. 4, S. 155. 1922.
[2]) Ivy u. Farrell: Americ. journ. of physiol. Bd. 72, S. 203. 1925.
[3]) Babkin: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. S. 222ff. Berlin 1914.
[4]) Lim: Quart. journ. of microscop. science Bd. 66, S. 187. 1922.
[5]) Aschoff: Über die Dreiteilung des Magens mit besonderer Berücksichtigung der Schleimhautverhältnisse. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 201, S. 67. 1923.

2. die Zone des Vestibulum. Hier treten *Zwischendrüsen* auf, die allmählich in der Richtung auf den Pylorus zu an Zahl zunehmen; schließlich verdrängen sie die Fundusdrüsen vollständig. In den Zwischendrüsen sind außer den Zwischenzellen Belegzellen in größerer oder geringerer Anzahl enthalten; 3. die Zone der *Pylorusdrüsen*. Sie haben keine Belegzellen, aber ihre Zellen unterscheiden sich sowohl von den Hauptzellen als auch von den Zwischenzellen sowie von den Zellen der Brunnerschen Drüsen. Hinsichtlich der Frage, ob die Zwischenzellen eine besondere morphologische Einheit bilden oder ob sie nur ein Übergangsstadium zu den Zellen der Pylorusdrüsen darstellen, gehen die Meinungen auseinander.

Takata[1]) bestimmte die Alkalität des Pylorussaftes auf $H^{\cdot}\ 10^{-8}$ bis 4×10^{-8}. Der Saft enthielt Pepsin, Chymosin, Lipase, Nuclease, Diastase und Spuren von Erepsin. Lim[2]) fand in Extrakten der Pylorusschleimhaut ein proteolytisches Ferment, und Lim und Dott[3]) fanden im Safte des isolierten Pylorus ein proteolytisches Ferment, vermochten jedoch kein Chymosin festzustellen. Ivy und Oyama[4]) konnten keinerlei Fermentwirkung beim Pylorussafte eines Hundes wahrnehmen. Sie führten die beobachtete Ferment- und speziell proteolytische Wirkung des Pylorussaftes auf die Wirkung von Bakterien zurück, was jedoch von Lim und Dott bestritten wird.

Diese Meinungsverschiedenheiten und insbesondere die Abweichungen von den vorhergehenden Forschern ist Lim[5]) geneigt, darauf zurückzuführen, daß ihnen der Unterschied in der Struktur der peptischen und schleimigen Zellen („mucoid cells") der Magendrüsen nicht bekannt war. Er ist der Ansicht, daß die histologische Untersuchung der isolierten kleinen Pylorusmagen durch die früheren Forscher unzureichend war. Die kleinen Mägen ihrer Versuchstiere waren größer, als sie hätten sein dürfen, und der aus ihnen gewonnene Saft war kein reines Produkt der Pylorusdrüsen, enthielt vielmehr eine Beimengung von Fundussaft. Zur Zeit läßt sich natürlich schwer sagen, ob diese Annahme Lims richtig ist oder nicht. Das eine steht fest, daß der die Brunnerschen Drüsen enthaltende isolierte obere Teil des Zwölffingerdarms einen Saft absondert, der, was seine proteolytischen Eigenschaften anbetrifft, dem Saft der Pylorusdrüsen sehr nahe kommt, und dies spricht gegen die Auffassung Lims.

Andererseits läßt sich die Tatsache der Abwesenheit von Pepsin bzw. Chymosin im Pylorussafte möglicherweise darauf zurückführen, daß die Forscher von den Hinweisen Sawitsch'[6]) hinsichtlich der Wirkungsäußerung des proteolytischen Ferments keinen Gebrauch machten. Das Pepsin des Pylorussaftes wird vom „Schleim" dieses Saftes festgehalten. Erforderlich ist eine sehr starke Verdünnung des Saftes mit Salzsäure oder besondere Neutralisationsmaßnahmen, um eine volle Wirkung des Ferments zu erzielen.

Einige Hinweise — mehr theoretischer Art — auf den Mechanismus der Erregung der Pylorussaftabsonderung finden wir bei Lighstone[7]). Ihm standen Hunde mit völlig isoliertem Pylorus zur Verfügung. Während die Tätigkeit der Fundusdrüsen diskontinuierlich ist, ist die Sekretion der Pylorusdrüsen

[1]) Takata, M.: Studies in the gastric juice. IV. On the pyloris juice. Journ. of biochem., Tokio Bd. 2, S. 33. 1922.

[2]) Lim, R. K. S.: The source of the proteolytic enzyme in extracts of the pyloric mucous membrane. Quart. journ. of exp. physiol. Bd. 13, S. 139. 1923.

[3]) Lim, R. K. S. u. N. M. Dott: Observations on the isolated pyloric segment and on its secretion. Quart. journ. of exp. physiol. Bd. 13, S. 159. 1923.

[4]) Ivy, A. C. u. Y. Oyama: Studies on the secretion of the pars pylorica gastri. Americ. journ. of physiol. Bd. 57, S. 51. 1921.

[5]) Lim: Quart. journ. of microscop. science Bd. 66, S. 187. 1922.

[6]) Sawitsch, W. W.: Zur Frage nach der Identität der milchkoagulierenden und proteolytischen Fermente. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 55, S. 84. 1908.

[7]) Lighstone, A.: Über den Sekretionsmechanismus der Drüsen der Pylorusschleimhaut. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 253, S. 213. 1924.

kontinuierlich. Ein als Erreger der Fundusdrüsen unwirksamer mechanischer Reiz ist wirksam als Erreger der Pylorusdrüsen. Die Fundusdrüsen werden reflektorisch angeregt durch das parasympathische Nervensystem, die Pylorusdrüsen werden nicht angeregt und sind offenbar der parasympathischen Innervation vollständig beraubt (Unwirksamkeit von Pilocarpin und Acethylholin). Dafür sind diese Drüsen jedoch mit einer in jedem Falle hemmenden (starke Dosen Adrenalin: 0,05—0,15 ccm 1 pro Mille Adrenalin pro Kilogramm Körpergewicht hemmen die Sekretion) und möglicherweise erregenden sympathischen Innervation versehen.

III. Die Bauchspeicheldrüse.

Spontane Sekretion.

In den Verdauungspausen kann der Ausfluß von Pankreassaft aus der Öffnung des Ductus pancreaticus 15—30—45 Minuten lang vollständig aufhören [Walther[1]), Boldyreff[2])]. Alle $1^1/_2$—2—$2^1/_2$ Stunden tritt die sog. periodische Tätigkeit des Verdauungskanals in die Erscheinung, die 20—30 Minuten andauert und von einer Absonderung unbedeutender Mengen eines an Fermenten reichen Pankreassaftes begleitet ist [Boldyreff[2])]. Schwerlich gelangt jedoch die Erzeugung des Sekrets durch die Drüsenelemente während dieser Pausen völlig zum Stillstand. Möglicherweise sammelt sich das Sekret in sehr unbedeutenden Quantitäten in den Gängen der Bauchspeicheldrüse an und wird von dort während der periodischen Tätigkeit des Verdauungskanals ausgestoßen [Babkin und Ishikawa[3])]. Die von der Tätigkeit des Verdauungskanals unabhängige Erzeugung des Pankreassekrets beginnt offenbar schon im Fötalleben [Girond[4])]. Es sei darauf hingewiesen, daß sich bei einem Neugeborenen, bevor ihm zum erstenmal die Brust gereicht wurde, im Duodenalinhalt (Einhornsche Sonde) alle drei Pankreasfermente feststellen ließen [Hess[5]].

Diese normalen Beziehungen erfahren eine Störung im Falle operativer Verletzungen des Verdauungskanals oder einer Durchtrennung der sekretorischen Nerven der Pankreasdrüse. Bylina[6]) beobachtete eine beträchtliche ununterbrochene spontane Pankreassekretion an Hunden mit einer durch Verbrennung der Magenschleimhaut mit heißem Wasser hervorgerufenen Achylia gastrica. Buchstab[7]) nahm das Eintreten einer spontanen Sekretion nach Durchschneidung der Vagusäste unterhalb dem Diaphragma wahr. Endlich beobachtete Tonkich[8]) diese Sekretion an Hunden, bei denen durch Durschschneidung ent-

[1]) Walther, A. A.: Sécrétion pancréatique. Arch. des sciences biol. St. Petersburg Bd. 7, S. 1. 1899.

[2]) Boldyreff, W. N.: Die periodische Arbeit des Verdauungsapparates bei leerem Magen. Dissert. St. Petersburg 1904. Ergebn. d. Physiol. Bd. 11, S. 182. 1911. — Boldyreff, W. N.: Die periodische Tätigkeit des Verdauungsapparates usw. Internat. Beitr. z. Pathol. u. Therapie d. Ernährungsstörungen Bd. 5, S. 331. 1915. — Boldyreff, W. N.: Fonction périodique de l'organisme chez l'homme et les animaux d'ordre supérieur. Quart. journ. of exp. physiol. Bd. 10, S. 175. 1916.

[3]) Babkin, B. P. u. H. Ishikawa: Einiges zur Frage über die periodische Arbeit des Verdauungskanals. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 147, S. 335. 1912.

[4]) Girond, A.: Sur le fonctionnement du pancréas foetal. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 20, S. 173. 1922.

[5]) Hess, A. F.: The pancreatic ferments in infants. Americ. journ. of dis. of childr. Bd. 4, S. 205. 1912.

[6]) Bylina, A. S.: Die Arbeit des Pankreas eines Hundes bei künstlich hervorgerufener Achylia gastrica. Prakt. vratsch 1911, Nr. 44—49.

[7]) Buchstab, I. A.: Die Arbeit der Bauchspeicheldrüse nach Durchschneidung der Vagi und Splanchnici. Dissert. St. Petersburg 1904.

[8]) Tonkich, A.: Zur Physiologie des Pankreas. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 206, S. 525. 1924.

weder der Schleimhaut oder aller Schichten des Pylorus, d. h. also bei erhaltener oder unterbrochener nervöser Verbindung, der Magen im Gebiet des Pförtners von Duodenum getrennt war. Tonkich neigt der Annahme zu, daß diese spontane Sekretion nervöser Herkunft ist, da eine Injektion von Atropin und Durchschneidung des Vagus am Halse sie stark verringerte.

Der Einfluß der Speiseaufnahme.

Alle obenerwähnten Beobachtungen ändern nichts an dem schon von Cl. Bernard[1]) aufgestellten grundlegenden Satz — nämlich, daß die sekretorische Tätigkeit der Drüse praktisch einen intermittierenden Charakter trägt; sie wird hervorgerufen durch Einführung von Speisesubstanzen in den Verdauungskanal. Nach Genuß von Fleisch, Brot und Milch beginnt nach Ablauf von $1^1/_2$ bis $3^1/_2$ Minuten eine reichliche, einige Stunden anhaltende Pankreassaftabsonderung [Walther[2])].

Die die Sekretion hervorrufenden Faktoren. Die Nahrungsaufnahme.

Schon Walther[2]) und Krewer[3]) konnten an kompliziert operierten Hunden (mit Fisteln der Bauchspeicheldrüse, des Magens, Oesophagotomie oder Duodenalfistel) die Gewißheit erlangen, daß die Absonderung des Pankreassaftes $1^1/_2$ bis 2 Minuten und die Absonderung des Magensaftes 5—10 Minuten nach Beginn der Fütterung ihren Anfang nehmen. Sie neigten dazu, in dieser Absonderung eine reflektorische Sekretion zu sehen. Die Frage ist von Tonkich[4]) an Hunden mit einer Pankreas-, Magen- und Duodenalfistel und Abtrennung des Magens vom Duodenum endgültig in positivem Sinne entschieden worden. Tonkich beobachtete eine Verstärkung der spontanen Sekretion und eine gewisse Erhöhung des Gehalts an Stickstoff resp. Fermenten im Pankreassaft bei der Scheinfütterung. Eine Durchtrennung des Vagus am Halse hob diesen Reflex auf. Bemerkt sei, daß sich als stärkster reflektorischer Erreger aus der Mundhöhle für die Bauchspeicheldrüse Milch und Butter erwiesen, während für die Magendrüsen als solcher Fleisch in Betracht kommt.

Gleich Walther gibt auch Tonkich die Möglichkeit der Einwirkung bedingter Reflexe auf die Bauchspeicheldrüse zu.

Die physikalischen Eigenschaften der Speise.

Unsere Kenntnis hierüber ist sehr spärlich. Ein vermittels einer Sonde unmittelbar auf den Zwölffingerdarm beim Menschen ausgeübter mechanischer Reiz wirkt auf die qualitative Zusammensetzung des Pankreas- resp. Duodenalsaftes nicht ein [Damade und de Grailly[5])]. Eine energische Ausspülung des Magens oder des Dickdarms mit kaltem Leitungswasser (8—10° C) oder heißem Wasser (43—50° C) ruft im Laufe von 10 Minuten eine Absonderung von Magen- und Pankreassaft hervor. Gleichzeitig hiermit läßt sich ein Sinken des Blutdrucks, eine Beschleunigung der Blutgerinnung Leukopenie u. a. beobachten. Bei einem jungen Hunde trat 90 Minuten nach einer solchen Ausspülung ein tödlicher Schock ein [Sobatowski und Kmietowicz[6])]. Die physiologische Bedeutung derartiger Versuche läßt sich schwer einschätzen.

[1]) Bernard, Cl.: Mémoires sur le pancréas. S. 43. Paris 1856.
[2]) Walther: Arch. des sciences biol., St. Petersburg Bd. 7, S. 1. 1899.
[3]) Krewer, A. R.: Zur Analyse der sekretorischen Arbeit der Bauchspeicheldrüse. Dissert. St. Petersburg 1899.
[4]) Tonkich: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 206, S. 525. 1924.
[5]) Damade et de Grailly: Tubage duodénal: rôle du facteur méchanique dans la sécrétion du suc duodénal. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 88, S. 125. 1923.
[6]) Sobatowski, A. u. F. Kmietowicz: Influence thermique et osmotique de l'eau sur le sang et les sécrétion du chien. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 89, S. 1399. 1923.

Die chemischen Eigenschaften der Speisen.

Hier verfügen wir über genaue Daten, die uns gestatten, mit völliger Bestimmtheit von positiven und negativen Erregern der Pankreassekretion zu sprechen. Bekannt sind im ganzen drei Erreger der Pankreassaftabsonderung: *Wasser*, *Säure* und *Fett*[1]).

Wasser.

Die Erregung der Pankreassekretion durch Wasser bei neutraler oder alkalischer Reaktion des Magens, auf die bereits Damaskin[2]) hinwies, wurde endgültig von Bylina[3]) festgestellt. Bylina führte Wasser in den Magen eines Pankreasfistelhundes mit Achylia gastrica ein, die durch Verbrennung der Magenschleimhaut mit heißem Wasser (70° R) erzeugt war. Infolge des Fehlens von Salzsäure rief die Kontrolleinführung von 5proz. Liebigs Fleischextrakt in den Magen sogar eine etwas geringere Sekretion des Pankreassaftes hervor als reines Wasser. Eine safttreibende Wirkung des Wassers beobachteten auch Cohnheim und Klee[4]).

Säure.

Das Verdienst der Entdeckung der Wirkung der Säure als stärksten Erregers der Pankreassekretion und der Feststellung ihrer Bedeutung kommt wohl Dolinski[5]) zu. Nicht nur Salzsäure in Konzentrationen, wie sie im Magensaft vorhanden sind (0,4—0,5%), sondern auch andere anorganische und organische Säuren in entsprechenden Konzentrationen rufen eine energische Tätigkeit der Bauchspeicheldrüse hervor. Diese Tatsachen wurden von sämtlichen späteren Forschern an Hand chronischer und akuter Versuche und an allen untersuchten Säugetieren einschließlich des Menschen bestätigt. Säure ruft eine Absonderung des Pankreassaftes hervor, wenn sie mit der Schleimhaut des Zwölffingerdarms und des Dünndarms, jedoch nicht, wenn sie mit der Schleimhaut des Magens in Berührung kommt [Popielski[6])]. Ihre Wirkung ist um so schwächer, je näher dem Dickdarm ihre Einführung erfolgt [Wertheimer und Lepahe[7])]. Von den unteren Abschnitten des Ileum und vom Dickdarm aus ist Säure nicht imstande, die Tätigkeit des Pankreas anzuregen.

Fett.

Als dritter natürlicher Erreger der Sekretion der Bauchspeicheldrüse kommt das Fett in Betracht. Hinsichtlich der Stärke seines sekretorischen Effekts steht es in der Mitte zwischen Säure und Wasser.

[1]) Neuerlich zeigte J. Mellanby (The secretion of pancreatic juice. Journ. of physiol. Bd. 61, S. 419. 1926), daß die Einführung einer Galle von geeigneter Reaktion ins Duodenum einer Katze die Absonderung großer Mengen von Pankreassaft zur Folge hat.

[2]) Damaskin, zitiert nach I. P. Pawlow: Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. S. 164. Wiesbaden 1898.

[3]) Bylina, A. S.: Die Arbeit der Bauchspeicheldrüse eines Hundes bei künstlich hervorgerufener Achylia gastrica. Prakt. vratsch. 1911, Nr. 44—49.

[4]) Cohnheim, O. u. Ph. Klee: Zur Physiologie des Pankreas. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 78, S. 464. 1912.

[5]) Dolinski, I. L.: Über den Einfluß der Säuren auf die Saftabsonderung der Bauchspeicheldrüse. Dissert. St. Petersburg 1894.

[6]) Popielski, L.: Über das peripherische reflektorische Nervenzentrum des Pankreas. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 86, S. 231. 1901.

[7]) Wertheimer, E. u. Lepage: Sur l'association réflexe du pancréas avec l'intestin grêle. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 3, S. 693. 1901.

Die zuerst von Dolinski[1]) und Damaskin[2]) festgestellte sekretorische Wirkung des Fettes (beispielsweise pflanzlicher Öle) ist nicht abhängig von der Anwesenheit von Fettsäuren in den im Handel erhältlichen Fetten. Die Einführung von speziell bearbeitetem neutralem Öl ruft den gleichen Effekt hervor [Bylina[3]), Smirnow[4]), Babkin und Ishikawa[5])].

Von besonderer Wichtigkeit sind die Versuche Bylinas, der eine Absonderung des Pankreassaftes erzielte, indem er neutrales Pflanzenöl in den Magen eines Hundes mit künstlicher Achylia gastrica einführte. In diesem Falle ergab sich zweifelsohne, daß die sekretorische Wirkung dem Fett selbst und nicht den in ihm präexistierenden Fettsäuren oder der Salzsäure des Magensaftes zuzuschreiben ist.

Damaskin[6]), Buchstab[7]), Bylina[3]), Smirnow[8]) und Babkin und Ishikawa[9]) nahmen an, daß *neutrales Fett* an sich ein, wenn auch sehr schwacher, sekretorischer Erreger der Bauchspeicheldrüse sei. Nach den an kompliziert operierten Hunden (siehe oben) vorgenommenen Tonkichschen[10]) Versuchen erscheint die selbständige sekretorische Wirkung des neutralen Fettes fraglich.

Im Duodenum spaltet sich neutrales Fett schnell unter dem Einfluß der Fermente in Fettsäuren und Glycerin und führt zur Bildung von Seife.

Glycerin regt die Sekretion der Bauchspeicheldrüse nicht an [Babkin[11]), Studzinski[12])]. *Fettsäuren*, beispielsweise Oleinsäure [Studzinski[13]), Bylina[14]), Babkin und Ishikawa[15]), Tonkich[16])] und insbesondere *Seife*, z. B. eine 5 bis 10proz. Lösung von Natrium oleinicum [Babkin[17]), Sawitsch[18]), Fleig[19]),

[1]) Dolinski: Dissert. St. Petersburg 1894.

[2]) Damaskin, N. S.: Die Wirkung des Fettes auf die Absonderung des Pankreassaftes. Verhandl. d. Ges. russ. Ärzte, St. Petersburg Bd. 7. 1895–1896.

[3]) Bylina: Prakt. vratsch 1911, Nr. 44—49.

[4]) Smirnow, A. I.: Zur Physiologie der Pankreassekretion. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 147, S. 234. 1912.

[5]) Babkin, B. P. u. H. Ishikawa: Zur Frage über den Mechanismus der Wirkung des Fettes als sekretorischen Erregers der Bauchspeicheldrüse. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 147, S. 324. 1912.

[6]) Damaskin: Verhandl. d. Ges. russ. Ärzte, St. Petersburg Bd. 7. 1895—1896.

[7]) Buchstab, I. A.: Die Arbeit der Bauchspeicheldrüse nach Durchschneidung der Vagi und Splanchnici. Dissert. St. Petersburg 1904.

[8]) Smirnow: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 147, S. 234. 1912.

[9]) Babkin u. Ishikawa: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 147, S. 324. 1912.

[10]) Tonkich: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 206, S. 525. 1924.

[11]) Babkin, B. P.: L'influence des savons sur la sécrétion du pancréas. Arch. des sciences biol., St. Petersburg Bd. 11, Nr. 3. 1904.

[12]) Studzinski, J.: Über den Einfluß der Fette und Seifen auf die sekretorische Fähigkeit des Pankreas. Internat. Beitr. z. Pathol. u. Therapie d. Ernährungsstörungen Bd. 3, S. 287. 1911.

[13]) Studzinski: Internat. Beitr. z. Pathol. u. Therapie d. Ernährungsstörungen Bd. 3, S. 287. 1911.

[14]) Bylina, A. S.: Über den Einfluß von neutralem Fett und seinen Komponenten auf die Arbeit der Magendrüsen und des Pankreas. Russkij vratsch 1912, Nr. 9 u. 10.

[15]) Babkin u. Ishikawa: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 147, S. 288. 1912.

[16]) Tonkich: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 206, S. 525. 1924.

[17]) Babkin, B. P.: L'influence des solutions des savons alcalins sur la sécrétion du pancréas. Förhandlingar vid Nordiska Naturforskare-och Läkaremötet. S. 4. Helsingfors 1902; Arch. des sciences biol. Bd. 11, Nr. 3. 1904.

[18]) Sawitsch, W. W.: Der Mechanismus der normalen Pankreassekretion. Verhandl. d. Ges. russ. Ärzte, St. Petersburg, Mai 1903.

[19]) Fleig, C.: Mode d'action chimique des savons alcalins sur la sécrétion pancréatique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 55, S. 1201. 1903. — Fleig, C.: Intervention d'un processus humoral dans l'action des savons alcalins sur la sécrétion pancréatique. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 6, S. 32. 1904.

Buchstab[1]), Studzinski[2]), Bylina[3]), Cohnheim und Klee[4]), Tonkich[5])] sind als energische Erreger der Pankreassekretion anzusehen.

Die safttreibende Wirkung der Fettsäuren und Seife geht, wie dies Tonkich[5]) an kompliziert operierten Tieren im Einklang mit vorhergehenden Forschern feststellte, von der Schleimhaut des Duodenums und des Dünndarms aus.

Der trophische Einfluß der Erreger.

Bei der Wirkung der verschiedenen Erreger muß man den *sekretorischen Einfluß* (Anregung der Erzeugung von flüssigen Saftbestandteilen, Wasser und Salzen durch die Drüse) und den *trophischen* — im Heidenhainschen Sinne — (chemische und physische Veränderung der organischen Substanzen der Drüsenzelle und ihr Übertritt in das Sekret) unterscheiden. Diese zwei Funktionen der Drüsenzelle sind unabhängig voneinander, und auf Schritt und Tritt stößt man auf ihre Divergenz.

Bei Verstärkung der Wirkung ein und desselben Erregers, beispielsweise der Säure, nimmt die Saftmenge gewöhnlich zu, ebenso wie auch die Menge der Aschenbestandteile des Saftes und seine Alkalität, dagegen sinkt der prozentuale Gehalt an organischen Substanzen und Fermenten im Saft [Walther[6]), Babkin und Sawitsch[7]), Hirata[8])]. Tritt jedoch ein anderer Erreger, beispielsweise Fett, in Wirksamkeit, so nimmt bei derselben Geschwindigkeit der Saftsekretion der Gehalt an organischen Substanzen und Fermenten im Saft auffallend zu [Babkin[9]), Orbeli und Bykow[10])].

Völlig analoge Daten wurden auch hinsichtlich der Pankreassekretion beim Menschen festgestellt [Holsti[11])]: „Es gibt sowohl fermentreiche wie fermentarme Säfte. Dieser Reichtum resp. Mangel an Fermenten in einem Safte hängt im allgemeinen nicht ausschließlich von der Schnelligkeit ab, mit welcher der Saft abgesondert wurde. In gleich schnell sezernierten Säften fanden sich große Verschiedenheiten des Fermentgehaltes. Die in den verschiedenen Stunden nach ein und demselben Nahrungsmittel sezernierten Säfte dagegen zeigen ebensolche Variationen, die von der Schnelligkeit der Saftabsonderung abhängen."

Somit sind die verschiedenen Erreger der Pankreassekretion spezifisch. Säure ist der typische Vertreter der einen Klasse von Substanzen: sie ruft eine reichliche Absonderung eines an organischen Substanzen und Fermenten armen Pankreassaftes hervor. Fett ist der Vertreter einer anderen Klasse von Sub-

[1]) Buchstab: Dissert. St. Petersburg 1904.

[2]) Studzinski: Internat. Beitr. z. Pathol. u. Therapie d. Ernährungsstörungen Bd. 3, S. 287. 1911.

[3]) Bylina: Russkij vratsch 1911, Nr. 9 u. 10.

[4]) Cohnheim, O. u. Ph. Klee: Zur Physiologie des Pankreas. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 78, S. 464. 1912.

[5]) Tonkich: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 206, S. 525. 1924.

[6]) Walther: Arch. des sciences biol., St. Petersburg Bd. 7, S. 1. 1899.

[7]) Babkin, B. P. u. W. W. Sawitsch: Zur Frage über den Gehalt an festen Bestandteilen in dem auf verschiedene Sekretionserreger erhaltenen pankreatischen Saft. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 56, S. 327. 1908.

[8]) Hirata, E. D.: Zur Kenntnis der Fermentkonzentration des reinen Pankreassaftes. Biochem. Zeitschr. Bd. 24, S. 443. 1910.

[9]) Babkin, B. P.: Zur Frage über die sekretorische Arbeit der Bauchspeicheldrüse. Nachr. d. kaiserl. militär-med. Akad. St. Petersburg Bd. 9, S. 113. 1904.

[10]) Orbeli, L. A. u. K. M. Bykow: Beiträge zur Physiologie der Bauchspeicheldrüse. Arch. des sciences biol. St. Petersburg Bd. 19, S. 156. 1915.

[11]) Holsti, Ö.: Beiträge zur Kenntnis der Pankreassekretion beim Menschen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 111, S. 48. 1913.

stanzen: es ruft eine bisweilen nicht geringere Absonderung von Pankreassaft hervor als Säure, jedoch die eines an organischen Substanzen und Fermenten sehr reichen Saftes.

Die sekretorische und die trophische Funktion der Bauchspeicheldrüse können voneinander getrennt werden. So nahmen Bylina[1]), Smirnow[2]) und Tonkich[3]) an einem Hunde während des Höchststadiums der durch Einführung neutralen Mohnöls in den Magen hervorgerufenen Pankreassekretion eine subcutane Einspritzung von 0,005 g Atropin. sulfuric. vor. Die Absonderung des Pankreassaftes hielt mit der bisherigen Schnelligkeit an, doch der Gehalt des Sekrets an Stickstoff [der N-Gehalt im Pankreassaft ist proportional seinem Gehalt an organischen Substanzen und Fermenten[4])] sank schroff ab. Somit büßte unter dem Einfluß des Atropins das Fett seine Fähigkeit, die sekretorische Funktion der Drüse anzuregen, nicht ein, doch die trophische Funktion war nunmehr seiner Einwirkung entzogen.

Tonkich[3]) gelang es an Hunden mit einem vom Duodenum abgetrennten Magen nachzuweisen, daß die Anregung der sekretorischen und trophischen Funktion des Pankreas von verschiedenen Teilen des Verdauungskanals ausgeht. Vor der operativen Abtrennung des Magens vom Duodenum riefen Fett, Seifen und Oleinsäure, die in den Zwölffingerdarm eingeführt wurden, die Absonderung eines an organischen Substanzen resp. Fermenten reichen Saftes hervor. Nach erfolgter Trennung dieser Organe hatte die Einführung der gleichen Substanzen in das Duodenum die Absonderung eines an organischen Substanzen und Fermenten armen Pankreassaftes zur Folge. Im ersteren Falle fand ein Zurückwerfen des Duodenalinhalts in den Magen statt, und folglich ist als die Stelle, von der aus das Fett die trophische Funktion des Pankreas anregt, aller Wahrscheinlichkeit nach die Oberfläche des Pylorus anzusehen.

Die Erreger der trophischen Funktion des Pankreas.

Die Zahl der natürlichen Erreger der Pankreassekretion ist sehr begrenzt: es sind dies Wasser, Säure und Fett. Im Speisebrei sind jedoch Substanzen vorhanden, die an sich zwar nicht imstande sind, eine Absonderung von Pankreassaft hervorzurufen, die indes, wenn man sie zugleich mit einem Sekretionserreger einwirken läßt, den Gehalt des Saftes an organischen Substanzen resp. Fermenten erhöhen. Ein solcher unbestreitbarer trophischer Erreger — wenn man von neutralem Fett absieht — ist *Zucker* [Babkin und Sawitsch[5])]. Einer Salzsäurelösung hinzugesetzter Rohrzucker ruft die Absonderung eines an Trypsin bedeutend reichhaltigeren Pankreassaftes hervor als reine Säure. Die Schnelligkeit der Saftabsonderung und die Acidität der Lösung waren in beiden Fällen gleich. Frouin[6]) beobachtete eine gewisse Zunahme der Sekre-

[1]) Bylina, A.: Normale Pankreassekretion als Synthese von nervösem und humoralem Einfluß. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 142, S. 531. 1911.

[2]) Smirnow: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 147, S. 234. 1912.

[3]) Tonkich: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 206, S. 525. 1924.

[4]) Babkin, B. P. u. N. P. Tichomirow: Zur Frage der gegenseitigen Beziehungen zwischen der proteolytischen Kraft, dem Stickstoffgehalt und dem Gehalt an festen Bestandteilen im Safte der Bauchspeicheldrüse. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 62, S. 468. 1909.

[5]) Babkin, B. P. u. W. W. Sawitsch: Über den Einfluß saurer Zuckerlösungen auf die Fermentsekretion des Pankreas. Journ. Russe de physiol., Petrograd Bd. 3, S. 143. 1921.

[6]) Frouin, A.: Influence des produits de la digestion des albuminoides et des sucres sur l'action sécrétoire de l'HCl sur la sécrétion pancréatique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 58, S. 519. 1907.

tion bei Zusatz von Rohrzucker, Maltose und besonders Lactose zu einer Säurelösung.

Möglicherweise verleihen auch die Peptone, die in wässeriger Lösung als sekretorische Erreger des Pankreas vom Zwölffingerdarm aus nicht in Tätigkeit treten [TERROINE[1]), LONDON und BRJUCHANOW[2])] und sogar die durch Salzsäure hervorgerufene Sekretion abschwächen [FROUIN[3])], der Salzsäurelösung eine gewisse trophische Wirkung. Die Aktivität des „Peptonsafts" kann nicht nur auf seine leichtere Aktivierbarkeit, sondern auch auf seinen im Vergleich mit reinem „Säuresaft" größeren Gehalt an Fermenten zurückgeführt werden [CAMUS et GLEY[4])].

Erreger der Pankreassekretion, die nicht Nahrungsmittel sind:

a) *solche, deren Wirkung bei Einführung in den Verdauungskanal eintritt:*

Alkohol (kann auch der Gruppe der als Erreger wirkenden Nahrungsmittel zugerechnet werden) ruft bei Einführung in den Zwölffingerdarm [ZITOWITSCH[5]), FLEIG[6]), GIZELT[7])] und ins Rectum [GIZELT[7])] Pankreassekretion hervor. *Äther* [CL. BERNARD[8]), BAYLISS und STARLING[9]), FLEIG[10])]. *Chloralhydrat* [GOTTLIEB[11])] regt bei Einführung in das Duodenum und den oberen Teil des Dünndarms [WERTHEIMER und LEPAGE[12]), FLEIG[13])] die Pankreassekretion an. *Chloroform* [WERTHEIMER und DUVILLIER[14])]. *Senföl* [GOTTLIEB[15]), WERTHEIMER und LEPAGE[16]), FLEIG[17])]. SCHIROKICH[18]) nahm eine Wirkung von Senföl nicht wahr, wenn er es in Konzentrationen einführte, die kein Erbrechen hervorriefen. Nach

[1]) TERROINE: La sécrétion pancréatique. S. 27. Paris 1913.

[2]) LONDON, E. S. u. P. P. BRJUCHANOW: Weitere Untersuchungen über die Verdauung und Resorption unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 87, S. 364. 1913.

[3]) FROUIN, A.: Influence des produits de la digestion des albuminoides et des sucres sur l'action sécrétoire de l'HCl sur la sécrétion pancréatique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 53, S. 519. 1907.

[4]) CAMUS, L. u. E. GLEY: Variation de l'activité protéolytique du suc pancréatique. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 9, S. 994. 1907.

[5]) ZITOWITSCH, I. S.: Über den Einfluß des Alkohols auf die Magenverdauung. Nachr. d. kaiserl. militärmed. Akad. St. Petersburg Bd. 11, Nr. 1—3. 1905.

[6]) FLEIG, C.: Intervention d'un processus humoral dans la sécrétion pancréatique par l'action de l'alcool sur la muqueuse intestinale. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 55, S. 1277. 1903. — FLEIG, C.: Du mode d'action des excitants chimiques des glands digestives. Arch. internat. de physiol. Bd. 1, S. 286. 1904.

[7]) GIZELT: Über den Einfluß des Alkohols auf die sekretorische Tätigkeit und die Verdauungsfermente der Bauchspeicheldrüse. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 111, S. 620. 1906.

[8]) BERNARD, CL.: Leçons de physiologie expérimentale. S. 226. Paris 1856.

[9]) BAYLISS, W. M. u. E. H. STARLING: The mechanism of pancreatic secretion. Journ. of physiol. Bd. 28, S. 325. 1902.

[10]) FLEIG: Arch. internat. de physiol. Bd. 1, S. 286. 1904.

[11]) GOTTLIEB: Beiträge zur Physiologie und Pharmakologie der Pankreassekretion. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 33, S. 261. 1894.

[12]) WERTHEIMER, E. u. LEPAGE: De l'action du chlorale sur la sécrétion pancréatique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 52, S. 668. 1900.

[13]) FLEIG: Arch. internat. de physiol. Bd. 1, S. 286. 1904.

[14]) WERTHEIMER, E. u. E. DUVILLIER: Action du chloroforme injecté dans l'intestin sur la sécrétion pancréatique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 68, S. 165. 1910.

[15]) GOTTLIEB: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 33, S. 261. 1894.

[16]) WERTHEIMER, E. u. LEPAGE: Sur l'association réflexe du pancréas avec l'intestin grêle. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 3, S. 689.

[17]) FLEIG: Arch. internat. de physiol. Bd. 1, S. 286. 1904.

[18]) SCHIROKICH, I.: Die Unwirksamkeit der lokalreizenden Substanzen als Erreger der Bauchspeicheldrüse unter normalen Bedingungen. Arch. des sciences biol., St. Petersburg Bd. 3, Nr. 5. 1895.

Carnot und Gaelinger[1]) rufen *Magnesiumchlorid* und *Magnesiumsulfat* bei duodenaler, rectaler und subcutaner Einführung beim Hunde und beim Menschen den Austritt von Galle hervor, und verstärken die Sekretion des Pankreas- und Darmsaftes. Die gleiche Wirkung läßt sich bei duodenaler, aber nicht bei subcutaner Einführung von Natriumsulfat wahrnehmen. *Formaldehyd* 1:1000 bis 1—2:100 [Delezenne und Pozerski[2])].

b) *solche, deren Wirkung bei Einführung in das Blut eintritt:*

Albumosen resp. *Peptone*[3]), aber nicht Aminosäuren[4]); *Pilocarpin*[5]) [bei der Taube[6]) unwirksam]; *Physostigmin* beim Kaninchen[7]) und beim Hunde[8]); *Muscarin*, *Trimethylamin*[9]); *Tetramethylammoniumchlorid* und *Tetramethylammoniumhydroxyd*[10]); *Chlor-* und *Brommethyltrimethylammoniumhydroxyd*[11]); *Chloralhydrat* beim Kaninchen[7]) und beim

[1]) Carnot, P. et H. Gaelinger: Action du chlorure de magnésium et des eaux minérales chlorurées-magnésiennes sur la sécrétion des glands annexes de l'intestin. Cpt. rend. des sciences de la soc. de biol. Bd. 88, S. 1129. 1923.

[2]) Delezenne, C. u. E. Pozerski: Action de l'aldehyde formique injecté dans l'intestin sur la sécrétion pancréatique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 78, S. 23. 1915.

[3]) Gley, E.: Action des injections intra-veineuses de propeptone sur la sécrétion en général. Bull. du mus. d'hist. nat. Bd. 3, S. 244. 1897. — Gley, E.: Actions des substances anticoagulantes du groupe de la propeptone sur les sécrétions. Ebenda Bd. 4, S. 278. 1898. — Gley, E.: Sur les modes d'actions des substances anticoagulantes du groupe de la propeptone. Action de ces substances sur les sécrétions. Cinquant. de la soc. biol. S. 701. 1899. — Camus, L. u. E. Gley: Sécrétion pancréatique active et sécrétion inactive. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 54, S. 241. 1902. — Camus, L. u. E. Gley: Recherches sur l'action antagoniste de l'atropin et des divers excitants de la sécrétion pancréatique. Arch. des sciences biol. St. Petersburg Suppl.-Bd. 11, S. 201. 1904. — Gley, E.: De mode de l'extraction de la sécrétine. Un nouvel excitant de la sécrétion pancréatique. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 151, S. 345. 1910. — Gley, E.: Action élective des albumoses sur la sécrétion pancréatique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 71, S. 82. 1911. — Sodré, F. u. G. Stodel: Action sur la sécrétion pancréatique de differents préparations de peptones. Ebenda Bd. 76, S. 10. 1914.

[4]) Frouin, A.: Action des acides aminés sur la sécrétion pancréatique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 74, S. 131. 1913. — Arai, M.: Über die sekretionserregende Wirkung der salzsauren Aminosäuren auf das Pankreas. Biochem. Zeitschr. Bd. 121, S. 175. 1921. — Kobzarenko, S.: Über die Wirkung von Aminosäuren auf die Pankreassekretion. Internat. Beitr. z. Pathol. u. Therapie d. Ernährungsstörungen Bd. 5, S. 434. 1915.

[5]) Heidenhain, R.: Hermanns Handbuch der Physiologie Bd. V, T. 1, S. 197. 1883. — Wertheimer, E.: Sur les propriétés digestives du suc pancréatique des animaux à jeun. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 53, S. 139. 1901. — Camus, L. u. E. Gley: Sur la sécrétion pancréatique des animaux à jeun. Ebenda Bd. 53, S. 194. 1901. — Hustin, A.: Sur l'action exercée par la pilocarpine sur la sécrétion pancréatique. Ebenda Bd. 72, S. 538. 1912. — Hustin, A.: Contribution à l'étude de méchanisme de la sécrétion du pancréas. Arch. internat. de physiol. Bd. 12, S. 318. 1912. — Camus, L. u. E. Gley: Recherches sur le mode d'action de la pilocarpine sur le pancréas. Arch. internat. de physiol. Bd. 13, S. 102. 1913.

[6]) Langendorf: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. Bd. 7. 1879; zitiert nach Heidenhain: Hermanns Handbuch der Physiologie Bd. V, T. 1, S. 197. 1883.

[7]) Gottlieb: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 33, S. 261. 1894.

[8]) Popielski, L.: Über die sekretionshemmenden Nerven der Bauchspeicheldrüse. Dissert. St. Petersburg 1906, S. 76. — Modrakowski, G.: Beiträge zu den antagonistischen Alkaloidwirkungen auf die Drüsen. Über das gegenseitige Verhältnis der Wirkung von Atropin und Physostigmin auf das Pankreas. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 118, S. 52. 1907.

[9]) Camus u. Gley: Arch. des sciences biol., St. Petersburg, Suppl.-Bd. 11, S. 201. 1904.

[10]) Lannoy, L.: Actions de quelques amines, en particulier du chlorure et de l'hydrate de tetraméthylammonium sur la sécrétion pancréatique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 72, S. 1068. 1912.

[11]) Lannoy, L.: Contribution à l'étude de l'action des amines quaternaires sur la sécrétion pancréatique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 72, S. 374 u. 456. 1912. — Lannoy, L.: Sur la valeur de la fonction ammonium quaternaire (NR_4X) comme support de l'activité excito-sécrétoire des amines quaternaires, I u. II. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 15, S. 281 u. 312. 1913.

Hunde[1]); *Cholin*[2]); *Atropin* in starken Dosen beim Kaninchen[3]) und beim Hunde[4]); *Chlorbarium*[5]); *Chloralose*[6]).

Die Pankreassekretion hemmende Substanzen.

Als solche gelten *Alkalien* [Bekker[7])] und *Milchserum* [Walther[8])], oder vielmehr *seine Salze* [Krewer[9])].

Selbstverständlich ist die Absonderung des Pankreassaftes um so schwächer, je geringer die Menge und die Konzentration des Magensaftes ist, der in den Zwölffingerdarm übertritt [Dolinski[10]), Wilbrand[11])]. Dieselbe Bedeutung hat offenbar auch die Bindung freier Salzsäure durch Eiweiß [Krewer[12]), Frouin[13]), Frouin und Mabbe[14])]. Wie Popielski[15]) dargetan hat, ist der Umfang der Sekretion proportional der Wasserstoffionenkonzentration.

Unter den Alkaloiden ist das *Atropin* hervorzuheben als ein in bestimmten Dosen die durch Nahrungsaufnahme [Afanassiew und Pawlow[16]), Pawlow[17]) und Reizung der sekretorischen Nerven [Pawlow[18]), Sawitsch[19]), Modrakowski[20]), Sawitsch[21])] hervorgerufene Pankreassekretion hemmendes Gift. Wie wir weiter

---

[1]) Wertheimer u. Lepage: Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 3, S. 698. 1901.

[2]) Degrez, A.: De l'influence de la choline sur la sécrétion glandulaire. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 54, S. 839. 1902. — Fürth, O. v. u. C. Schwarz: Zur Kenntnis der Secretine. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 124, S. 427. 1908. — Modrakowski, G.: Über die physiologische Wirkung des Cholins. Ebenda Bd. 124, S. 601. 1908.

[3]) Pawlow, I.: Weitere Beiträge zur Physiologie der Bauchspeicheldrüse. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 17, S. 555. 1878.

[4]) Wertheimer, E. u. L. Lepage: Sécrétion pancréatique et atropine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 53, S. 759. 1901. — Wertheimer, E. u. L. Lepage: Des effets antagonistes de l'atropine et de la pilocarpine sur la sécrétion pancréatique. Ebenda Bd. 53, S. 879. 1901.

[5]) Wertheimer, E. u. L. Boulet: Action de chlorure de baryum sur les sécrétions pancréatiques et salivaires. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 71, S. 60. 1911. — Wertheimer, E. u. L. Boulet: Sur quelques excitants de la sécrétion pancréatique. Arch. internat. de physiol. Bd. 12, H. 3. 1912.

[6]) Babkin, B. P.: The influence of the blood supply on pancreatic secretion. Journ. of physiol. Bd. 59, S. 153. 1924.

[7]) Bekker, N. M.: Zur Pharmakologie der Alkalien. Dissert. St. Petersburg 1893.

[8]) Walther: Arch. des sciences biol., St. Petersburg Bd. 7, S. 1. 1899.

[9]) Krewer, A. R.: Zur Analyse der sekretorischen Arbeit der Bauchspeicheldrüse. Dissert. St. Petersburg 1899.

[10]) Dolinski: Dissert. St. Petersburg 1894, S. 15.

[11]) Wilbrand, E.: Über die Einwirkung von Natrium bicarbonicum auf die Pankreassekretion. Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 1437. (Diese Arbeit enthält keinerlei Beweise dafür, daß Natrium bicarbonicum die Pankreassekretion unmittelbar hemmt.)

[12]) Krewer: Dissert. St. Petersburg 1899.

[13]) Frouin, A.: Influence des produits de la digestion des albuminoides et des sucres sur l'action sécrétoire de l'HCl sur la sécrétion pancréatique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 63, S. 519. 1907.

[14]) Frouin, A. u. S. Marbé: Influence de la peptone sur l'action sécrétoire des acides minéraux et organiques sur la sécrétion pancréatique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 68, S. 176. 1910.

[15]) Popielski: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 174, S. 152. 1919.

[16]) Afanassiew, M. u. I. Pawlow: Beiträge zur Physiologie des Pankreas. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 16, S. 123. 1878.

[17]) Pawlow, I.: Weitere Beiträge zur Physiologie der Bauchspeicheldrüse. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 17, S. 555. 1878.

[18]) Pawlow, I.: Die Innervation der Bauchspeicheldrüse. Klin. Wochenbl. 1888 (russ.).

[19]) Sawitsch: Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffwechsels 1909, Nr. 1.

[20]) Modrakowski: Zur Innervation des Pankreas. Wirkung des Atropins auf die Bauchspeicheldrüse. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 114, S. 487. 1906. (Modrakowski stellt die Hemmung der Nn. splanchnici durch Atropin in Abrede.)

[21]) Sawitsch, W. W.: Der Einfluß des Atropins auf die Absonderung des Pankreassaftes. Journ. Russe de physiol. Bd. 1, S. 134. 1917—1918.

unten sehen werden, paralysiert Atropin erst die „trophische" und dann die „sekretorische" Funktion der Drüse.

Jedoch regen Lösungen von *kohlen- und doppeltkohlensaurem Natron von etwa* 1% *und darüber* vom Duodenum aus eine stärkere Sekretion an als entsprechende Mengen destillierten Wassers [Babkin[1])].

Die Einführung schwacher Lösungen verschiedener Alkalien (Na, K, Li, NH_3, Ca, Mg) in das Blut verstärkte die Pankreassekretion oder regte sie an. Die stärkeren Lösungen hemmten die Tätigkeit der Bauchspeicheldrüse oder brachten sogar die Absonderung des Saftes auf lange Zeit überhaupt zum Stillstand [Worobieff[2])].

Der Verlauf der Absonderung des Pankreassaftes bei Genuß verschiedener Nahrungsmittel.

Wenn man die einfachen sekretorischen Erreger der Bauchspeicheldrüse und die fermentativen Eigenschaften des auf ihre Einwirkung zum Abfluß gelangenden Saftes kennt, läßt sich der Verlauf der Pankreassaftsekretion bei Genuß der typischen Nahrungsmittel: Fleisch, Brot und Milch, leicht erklären.

Die reichliche Absonderung des Pankreassaftes bei Genuß von *Fleisch* ist natürlich durch eine starke Sekretion von in das Duodenum übertretendem Magensaft bedingt. Läßt man den Wassergehalt des Fleisches und die unbedeutende Fettmenge, die selbst in magerem Fleisch vorhanden ist, unberücksichtigt, so erweist sich fast ausschließlich die Salzsäure des Magensaftes als Erreger der Sekretion bei Genuß von Fleisch.

Der Gehalt an allen drei Fermenten — Trypsin, Steapsin und Amylopsin — ist im „Fleischsaft" äußerst gering. Dies steht natürlich damit im Zusammenhang, daß der hauptsächlichste Erreger der Pankreassaftabsonderung die Säure ist. Jedoch ist der auf Fleisch zum Abfluß gelangende Saft etwas reichhaltiger an Fermenten, als der sich auf reine Salzsäure absondernde. Dies kann teils durch das Vorhandensein von Fett im Fleisch, teils durch die Bildung von Peptonen resp. Aminosäuren, die vermutlich über eine trophische Wirkung verfügen, erklärt werden.

Bei Genuß von *Brot* kommt als hauptsächlichster Erreger der Bauchspeicheldrüse gleichfalls die Salzsäure des Magens in Betracht. Daher gelangen in der ersten Hälfte des Versuchs beträchtliche Quantitäten eines an allen drei Fermenten armen Pankreassaftes zur Absonderung. In der zweiten Hälfte des Versuchs, wo sich die Sekretion im Laufe von einigen Stunden in niedrigen Ziffern bewegt, erhält man einen Saft, der an Fermenten bedeutend reichhaltiger ist. Diesen Umstand muß man in Verbindung bringen mit der Aufsaugung der Spaltungsprodukte der Stärke. Im Durchschnitt ist der „Brotsaft" reicher an allen drei Fermenten als der „Fleischsaft".

Auf Genuß von *Milch* sezerniert sich die geringste Menge Pankreassaft; das Maximum der Absonderung tritt bedeutend später ein als bei Genuß von Fleisch und Brot (um 3 Stunden); der Saft charakterisiert sich durch reichen Gehalt an allen drei Fermenten. Diese Erscheinungen erklären sich: durch die schwache Absonderung des Magensaftes (flüssige Nahrung, Fett), durch die allmähliche Bildung von Spaltungs- und Verwandlungsprodukten des Fettes und durch den trophischen Einfluß von Fett, Oleinsäure, Seifen und möglicherweise von Peptonen. Der „Milchsaft" ist der fermentreichste Pankreassaft.

[1]) Babkin: Arch. des sciences biol., St. Petersburg Bd. 11, Nr. 3. 1904.

[2]) Worobieff, W. W.: Der Einfluß der Alkalien auf die Funktionen des Pankreas. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 28, S. 617. 1914.

Somit gelangt auf jede Nahrungssubstanz eine bestimmte Menge Pankreassaft mit bestimmtem Fermentgehalt zur Absonderung. Der stündliche Verlauf der Saftsekretion und die Schwankungen des Fermentgehalts des Saftes sind typisch für jeden Erreger[1]).

Die Spezifität der Erreger der Pankreassekretion.

Aus oben Gesagtem ergibt sich einwandfrei, daß die Bauchspeicheldrüse auf die verschiedenen Erreger mit einer in quantitativer wie qualitativer Hinsicht verschiedenen Sekretion reagiert, je nachdem inwieweit ihre „sekretorische" und „trophische" Funktion angeregt ist.

Die Versuche, die Verschiedenartigkeit der Pankreassäfte lediglich auf die „Quantität und Stärke" des Erregers zurückzuführen, erscheinen wenig überzeugend [Popielski[2]), Mazurkiewicz[3]) Popielski[4])]. Man kann unmöglich von der „Stärke" eines Erregers sprechen, wenn zwei verschiedene Erreger die Absonderung der gleichen Menge Pankreassaft jedoch mit verschiedener Konzentration der Fermente und verschiedenem Gehalt an organischen Substanzen oder, wie dies unlängst Hess und Zimmermann[5]) gezeigt haben, mit verschiedener Viscosität hervorrufen.

Die Einwendungen gegen die Spezifizität der Wirkung der Pankreaserreger beruhen auf methodischen Irrtümern oder auf einem bloßen Mißverständnis.

Bis auf den heutigen Tag stützt sich die Mehrzahl der Handbücher der Physiologie, wenn von der Fermentfunktion des Pankreas die Rede ist, auf die Daten Walthers[6]), die bereits vor 20 Jahren im Laboratorium Pawlows[7]) ihre Widerlegung gefunden haben. Walther, der vor Entdeckung der Enterokinase und der die Lipase aktivierenden Wirkung der Galle seine Untersuchungen anstellte, kam zu dem Ergebnis, daß es eine Anpassung des Fermentgehaltes des Saftes an die Art Erregers gibt. So ist beispielsweise nach Walther am reichhaltigsten an Lipase der auf Genuß von Milch zum Ausfluß gelangende Pankreassaft, während der „Brotsaft" wenig Lipase enthält, doch dafür reichhaltig an Amylase und Trypsin ist.

Gegenwärtig stellt sich die Sache folgendermaßen dar: Alle drei Fermente des Pankreassaftes werden von der Drüse stets parallel zueinander ausgeschieden; je mehr von dem einen von ihnen vorhanden ist, um so mehr ist auch von den beiden anderen vorhanden und umgekehrt. Die Ergebnisse aus dem Pawlowschen Laboratorium wurden von Wohlgemuth[8]) am Menschen bestätigt und neuerdings am Hunde von Anrep, Lush und Palmer[9]) [s. jedoch Morel und Terroine[10]) und Lalou[11])].

Die verschiedenen Substanzen (Säure, Fett) können die Absonderung derselben Menge Pankreassaft, doch mit verschiedenem Fermentgehalt, hervorrufen.

[1]) Näheres s. Babkin: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. S. 253—266 u. 290—296. Berlin 1914.

[2]) Popielski, L.: Die Ursachen der Verschiedenartigkeit der Eigenschaften des Pankreassaftes in bezug auf das Eiweißferment. Russkij vratsch 1902, S. 679.

[3]) Mazurkiewicz, W.: Die festen Bestandteile des Bauchspeichels und die Theorie der Sekretionstätigkeit des Pankreas. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 121, S. 75. 1907.

[4]) Popielski, L.: Die Wasserstoffionen und die sekretorische Tätigkeit der Bauchspeicheldrüse. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 174, S. 152. 1919.

[5]) Hess, W. R. u. A. Zimmermann: La viscosité du suc pancréatique. Arch. internat. de physiol. Bd. 21, 191. 1923.

[6]) Walther: Arch. des sciences biol. Bd. 7, S. 1. 1899.

[7]) Babkin: Nachr. d. kaiserl. militärmed. Akad. St. Petersburg Bd. 9, S. 134. 1904. — Babkin, B. P.: Einige Grundeigenschaften der Fermente des Pankreassaftes. Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffwechsels 1906, Nr. 4. — Sawitsch, W. W.: Beiträge zur Physiologie der Pankreassekretion. Ebenda 1909, Nr. 1. — Babkin, B. P.: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. S. 246—248, 258—264. Berlin 1914.

[8]) Wohlgemuth: Berlin. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 3.

[9]) Anrep, G. V., J. L. Lush u. M. G. Palmer: Observations on pancreatic secretion. Journ. of physiol. Bd. 59, S. 434. 1925.

[10]) Morel, L. u. E. Terroine: Variation de l'alcalinité et du pouvoir lipolytique du suc pancréatique, au cours des sécrétions provoquées par des injection répétées de sécrétine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 67, S. 36. 1909.

[11]) Lalou, S.: Variations de quantité et de la composition du suc pancréatique au cours de sécrétion provoquées par la sécrétine. C. R. Acad. des Sci. Bd. 151, S. 824. 1910.

Die Aktivität des Eiweißfermentes im Pankreassaft kann eine sehr wechselnde sein. Je reichhaltiger der Saft an Eiweißferment ist, um so geringer ist seine Zymogenität oder um so größer sein aktiver Teil, d. h. die Fähigkeit, Eiweiß ohne Hilfe von Enterokinase zu verdauen. Bei sehr hoher Fermentkonzentration, wie dies in dem bei Reizung der Nn. vagi oder bei Einführung von Pilocarpin erhaltenen Safte der Fall zu sein pflegt, ist der Saft für sich allein imstande, koaguliertes Eiweiß zu verdauen. Diese Eigenschaft des Pankreassaftes ist wahrscheinlich bis zu einem gewissen Grade auf seine Fähigkeit zurückzuführen, sich selbst zu aktivieren. Andererseits spielt jedoch hier auch die Alkalität des Saftes eine Rolle [Sawitsch[1]), Edelmann[2])]. Die Alkalität des „nervösen" und „Pilocarpin"saftes ist geringer als die Alkalität des „Säuresaftes". Eine Alkalisierung des Saftes jedoch führt zu seiner Inaktivierung, eine Ansäuerung aktiviert [Mellanby und Woolley[3]), Edelmann[4])].

Somit erscheint es schon längst als zwecklos, sich der Mühe zu unterziehen, Walthers Ansicht zu bestätigen oder zu widerlegen.

Andererseits weiß nur der, der selbst an einem mit einer permanenten Pankreasfistel versehenen Hunde gearbeitet hat, wie schwierig es ist, die Sekretion innerhalb der Grenzen der Norm zu halten. Sehr oft entwickelt sich infolge des Umstandes, daß der Organismus zusammen mit dem Pankreassaft eine Einbuße an Alkalien erleidet, eine Magenhypersekretion, die eine Hypersekretion der Bauchspeicheldrüse nach sich zieht. Säure aber ist ein ganz besonders gearteter Erreger, der nicht die trophische Funktion der Drüse anregt, eher nur die Vorräte an Zymogen aus den Drüsenzellen ausspült [Babkin, Rubaschkin und Sawitsch[5]), Subkow[6])]. In solchen Fällen kombiniert sich die Wirkung der verschiedenen Erreger mit einer durch den stärksten und besonders gearteten Erreger — die Säure — hervorgerufenen Pankreashypersekretion [z. B. Belgowski[7]), Mazurkiewicz[8])]. Endlich wird in einigen Arbeiten, die gegen die Spezifizität der Erreger der Pankreassekretion Stellung nehmen, die quantitative Seite der Absonderung ignoriert. Jedoch spielt bei der Wirkung ein und desselben Erregers — mag es sich auch um einen komplizierten handeln — die Schnelligkeit der Saftabsonderung, wie wir gesehen haben,eine wichtige Rolle, da innerhalb der Grenzen der Wirkung bestimmter Erreger bestimmte umgekehrte Beziehungen zwischen der Schnelligkeit der Saftabsonderung und dem Gehalt an festen Bestandteilen resp. Fermenten im Saft gegeben sind. Irgendwelche Schlußfolgerungen lassen sich aus diesen Untersuchungen nicht ziehen [siehe z. B. Lombroso, Bompiani und Rhinaldini[9])].

Die Anpassung der Arbeit der Bauchspeicheldrüse an die Diätart.

Wassiljew[10]), Jablonski[11]) und vor allem Lintwarew[12]) haben festgestellt, daß bei Hunden mit einer Pankreasfistel, die mit Milch und Brot gefüttert werden, ein Saft zur Absonderung gelangt, dessen Eiweiß- und Fettferment sich in zymogenem oder sehr wenig aktiviertem Zustande befindet. Umgekehrt befinden sich

[1]) Sawitsch: Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffwechsels 1909, Nr. 1.

[2]) Edelmann, J. G.: Zur Frage über den zymogenen und aktiven Zustand der Fermente in den verschiedenen Pankreassäften. Russkij vratsch 1918, Nr. 17—20, S. 109.

[3]) Mellanby, J. u. V. J. Woolley: The ferments of the pancreas. Part I. Journ. of physiol. Bd. 45, S. 370. 1912—1913; Part. II. Ebenda Bd. 46, S. 159. 1913.

[4]) Edelmann: Russkij vratsch 1918, Nr. 17—20, S. 109.

[5]) Babkin, B. P., W. J. Rubaschkin u. W. W. Sawitsch: Über die morphologischen Veränderungen der Pankreaszellen unter der Einwirkung verschiedenartiger Reize. Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 74, S. 68. 1909.

[6]) Subkow, A.: Über die Beziehungen zwischen der Menge des ausgeschiedenen Pankreassaftes und seiner Verdauungskraft. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 200, S. 285. 1923.

[7]) Belgowski, J. W.: Zur Lehre über die Verdauungstätigkeit der Bauchspeicheldrüse. Kiew 1907.

[8]) Mazurkiewicz: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 121, S. 75. 1907.

[9]) Lombroso, U., R. Bompiani, Th. Rhinaldini: Critique expérimentale relativement à la doctrine des adaptations des enzymes digestives, Note 1, 2 u. 3. Arch. ital. de biol. Bd. 57, S. 361, 374 u. 384. 1912.

[10]) Wassiljew, W. N.: Über den Einfluß der verschiedenartigen Nahrung auf die Tätigkeit der Bauchspeicheldrüse. Dissert. St. Petersburg 1893.

[11]) Jablonski, J. M.: Die spezifische Erkrankung von Hunden, die chronisch Saft der Bauchspeicheldrüse einbüßen. Dissert. St. Petersburg 1894.

[12]) Lintwarew, I. I.: Der Einfluß der verschiedenen physiologischen Bedingungen auf den Zustand und die Menge der Fermente im Saft der Bauchspeicheldrüse. Dissert. St. Petersburg 1901.

bei ausschließlicher Fleischdiät diese Fermente im Saft in nahezu aktiviertem Zustande. Das diastatische Ferment ist im Pankreassafte stets aktiviert.

Da man zu diesen Ergebnissen an Hunden mit einer permanenten Pankreasfistel nach Pawlow gelangt war, so hing nach Delezenne und Frouin[1]), Popielski[2]), Belgowski[3]) u. a. der Grad der Aktivierung des Pankreassaftes von der Dauer seiner Berührung mit der Papille des Ductus pancreaticus ab, die Enterokinase zur Ausscheidung brachte. Das Eiweißferment selbst wird aber von der Drüse stets in der latenten Form des Protrypsins sezerniert.

Gegenwärtig jedoch müssen die Ergebnisse Lintwarews, wenn auch mit einigen Korrekturen, für richtig gehalten werden [Frouin[4]), Tschetschulik[5])]. Die Anpassungsfähigkeit der Arbeit der Bauchspeicheldrüse an die Art der Nahrung ist in dem Sinne aufzufassen, daß sich die Fähigkeit des Protrypsins durch Enterokinase aktiviert zu werden, bei den verschiedenen Diäten ändert. Bei Fleischnahrung gelangt ein Pankreassaft zur Absonderung, der inaktives Eiweißferment enthält, das sich indes 50—80mal leichter aktiviert als das Protrypsin eines bei Brot-Milchnahrung erhaltenen Pankreassaftes. Die Schnelligkeit der Anpassungsfähigkeit bei Übergang von einer Diät zu einer anderen ist verschieden. Die Anpassung vollzieht sich rasch beim Übergang von Brot-Milchnahrung zu Fleischkost und umgekehrt bedeutend langsamer bei Übergang von Fleisch- zu Brot-Milchdiät.

Das Vorhandensein von *Lactase* im Pankreassaft, besonders nach Fütterung der Tiere mit Milch oder Lactose [Weinland[6]), Bainbridge[7])], wird bestritten [Bierry[8]), Bierry und Salazar[9]), Plimmer[10])].

Die Pankreassekretion beim Menschen.

Genauere Untersuchungen der sekretorischen Tätigkeit der Bauchspeicheldrüse beim Menschen wurden an Patienten mit operativen oder traumatischen Fisteln des Ductus pancreaticus vorgenommen. Der erhaltene Saft war nicht durch Beimengung von anderen Säften oder Speisemassen verunreinigt; es konnte die Wirkung verschiedener Erreger der Pankreassekretion untersucht werden [Schumm[11]), Glaessner[12]), Ellinger und Cohn[13]),

[1]) Delezenne, C. u. A. Frouin: La sécrétion physiologique du pancréas ne possède pas d'action digestive propre vis-à-vis d'albumine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 54, S. 691. 1902.

[2]) Popielski, L.: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 17, S. 65. 1903.

[3]) Belgowski, I. W.: Zur Lehre über die Verdauungstätigkeit der Bauchspeicheldrüse. Kiew 1907.

[4]) Frouin, A.: Sur l'activibilité du suc pancréatique de fistules permanentes chez les animaux soumis à des régimes différents. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 63, S. 473. 1907.

[5]) Tschetschulin, S. I.: Die Anpassungsfähigkeit der Bauchspeicheldrüse an die Art der Nahrung. Journ. russe de physiol. Bd. 5, S. 213. 1923.

[6]) Weinland, E.: Über die Lactase des Pankreas. Zeitschr. f. Biol. Bd. 38, S. 607. 1899. — Weinland, E.: Über die Lactase. Ebenda Bd. 40, S. 383. 1900.

[7]) Bainbridge, F. A.: On the adaptation of the pancreas. Journ. of physiol. Bd. 31, S. 98. 1904.

[8]) Bierry, H.: Le suc pancréatique contient-il la lactase? Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 58, S. 701. 1905.

[9]) Bierry, H. u. Gmo-Salazar: Recherches sur la lactase animal. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 139, S. 381. 1904.

[10]) Plimmer, R. H. A.: On the alleged adaptation of the pancreas to lactose. Journ. of physiol. Bd. 34, S. 93. 1906.

[11]) Schumm, O.: Über menschlichen Pankreassaft. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 36, S. 292. 1902.

[12]) Glaessner, K.: Über menschlichen Pankreassaft. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 40, S. 463. 1903—1904.

[13]) Ellinger, A. u. M. Cohn: Beiträge zur Kenntnis der Pankreassekretion beim Menschen. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 45, S. 28. 1905.

Wohlgemuth[1]), Glaessner und Popper[2]), Holsti[3]), Glaessner[4]), Luckhardt, Stangl und Koch[5])].

In allgemeinen Zügen bestätigen die Untersuchungen an Patienten mit Fisteln des Ductus pancreaticus die in den physiologischen Laboratorien gewonnenen Befunde. Dies bezieht sich sowohl auf die Wirkung der sekretorischen Erreger und den Verlauf der Saftabsonderung als auch auf die fermentativen Eigenschaften des Saftes. Einige Abweichungen sind vorhanden. So vermochten Glaessner[6]) und Glaessner und Popper[7]) nicht das Vorhandensein von Labferment im Pankreassaft des Menschen zu konstatieren, während Wohlgemuth[8]) sein Vorhandensein nachwies. In einem Falle vermochte Glaessner[6]) nicht die sekretorische Wirkung des Fetts und die sekretionshemmende Wirkung der Alkalien wahrzunehmen, während er an einem anderen Patienten [Glaessner und Popper[9])] sowohl das eine wie auch das andere beobachtete. Allein diese und ähnliche Abweichungen müssen eher auf die anormalen Bedingungen und die Schwierigkeit, die Versuche am Menschen in einwandfreier Weise vorzunehmen, zurückgeführt werden, als auf wirkliche Verschiedenheiten in der Funktion der entsprechenden Verdauungsdrüsen beim Menschen und bei Tieren (Hunden). In dieser Hinsicht verdient besondere Beachtung die „spontane" Absonderung des Pankreassaftes, die sich bei den verschiedenen Patienten auf einer Höhe von 5 ccm bis 15 ccm in der Stunde hielt. In keinem Falle kann sie als normal angesehen werden, da sämtliche Patienten irgendeine Verletzung des Verdauungskanals aufwiesen. Aus den Tonkichschen[10]) Versuchen wissen wir, wie ein operativer Eingriff im Bereich des Verdauungskanals auf die „spontane" Sekretion einwirkt. Hierauf weist unter anderem beispielsweise bei einem Versuche Glaessners[11]) der sehr niedrige Gehalt an Stickstoff bzw. organischen Substanzen im Saft und die absolute Inaktivität des Eiweißferments sogar hinsichtlich der Fibrinverdauung hin. Eine gleiche Beobachtung wird auch in anderen obenerwähnten Fällen gemacht (Ellinger und Cohn, Glaessner und Popper).

Andererseits lenkte Walther[12]) bereits vor 25 Jahren die Aufmerksamkeit darauf, daß ein rein physiologischer Versuch an einem Hunde, der sein Futter einmal, höchstens zweimal am Tage erhält, keinesfalls mit den gewöhnlichen Bedingungen der Tätigkeit des Verdauungstrakts, wo die Nahrungsaufnahme mehrmals am Tage stattfindet, verglichen werden kann. Schwerlich stellt unter diesen Bedingungen der Verdauungstrakt seine Arbeit vollständig ein.

Eine etwas geringere physiologische Bedeutung haben die Versuche an Menschen mit Auspumpen des Pankreassafts aus dem Verdauungskanal. Am gebräuchlichsten ist zur Zeit die Einhornsche Methode [Einhorn und Rosenbloom[13])]. Durch den Mund, Schlund und Magen wird in den Zwölffingerdarm ein Gummiröhrchen mit metallischer Olive am Ende (Duodenalpumpe, Saftgewinner) eingeführt. Das äußere Ende des Röhrchens wird mit einer Aspirationsspritze verbunden. Die Einhornsche Methode ist als wesentliche methodische Errungenschaft anzusehen und wird voraussichtlich bei der Diagnostik der Erkrankungen der mit dem Zwölffingerdarm in Verbindung stehenden Organe wertvolle

[1]) Wohlgemuth, I.: Zur Frage der Aktivierung des tryptischen Fermentes im menschlichen Körper. Biochem. Zeitschr. Bd. 2, S. 264. 1906—1907. — Wohlgemuth, I.: Untersuchungen über das Pankreas des Menschen. 2. Mitt. Berlin. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 2. — Wohlgemuth, I.: Untersuchungen über den Pankreassaft des Menschen. 3. Mitt. Biochem. Zeitschr. Bd. 2, S. 350. 1906—1907. — Wohlgemuth, I.: Untersuchungen über den Pankreassaft des Menschen. 4. Mitt. Ebenda Bd. 4, S. 271. 1907.

[2]) Glaessner, K. u. H. Popper: Zur Physiologie und Pathologie des Pankreasfistelsekrets. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 94, S. 46. 1908.

[3]) Holsti, O.: Beiträge zur Kenntnis der Pankreassekretion beim Menschen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 111, S. 48. 1913.

[4]) Glaessner, K.: Untersuchungen über den Pankreassaft des Menschen. Biochem. Zeitschr. Bd. 41, S. 325. 1912.

[5]) Luckhardt, A. B., Fred Stangl u. Fred C. Koch: Preliminary report on the daily amount, physical properties and rate of secretion of human pancreatique juce. Americ. journ. of physiol. Bd. 63, S. 397. 1922—1923.

[6]) Glaessner: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 40, S. 463. 1903—1904.

[7]) Glaessner u. Popper: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 94, S. 46. 1908.

[8]) Wohlgemuth: Biochem. Zeitschr. Bd. 2, S. 350. 1906—1907.

[9]) Glaessner u. Popper: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 94, S. 46. 1908.

[10]) Tonkich: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 206, S. 525. 1924.

[11]) Glaessner: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 40, S. 465. 1903—1904.

[12]) Walther: Arch. des sciences biol., St. Petersburg Bd. 7, S. 1. 1899.

[13]) Einhorn, M. u. J. Rosenbloom: A study of the duodenal contents in man. Arch. of internal med. Bd. 6, S. 666. 1910. Dasselbe in deutscher Sprache: Internat. Beitr. z. Pathol. u. Therapie d. Ernährungsstörungen Bd. 2, S. 184. 1910.

Dienste leisten. Vom physiologischen Gesichtspunkte aus ist sie jedoch keineswegs einwandfrei. Ihr Hauptmangel ist der, daß eigentlich nicht Pankreassaft, sondern ein Gemisch sämtlicher Duodenalsäfte, in einigen Fällen mit einem Zusatz von Speisemassen oder derjenigen Substanz, durch die die Sekretion hervorgerufen wird, ausgepumpt wird. Katsch und Friedrich[1]) [s. auch Langanke[2]), Deloch[3])] nahmen an dieser Methode einige Änderungen vor. Sie riefen eine Absonderung des Pankreassaftes mit geringem Gallezusatz hervor, indem sie Äther in das Duodenum injizierten.

Die Einhornsche Methode verstößt gegen das Grunderfordernis bei der Untersuchung der Fermenteigenschaften des Saftes: Der Saft muß „rein" sein, d. h. frei von jeglicher Beimischung anderer Fermente oder Substanzen. Der Duodenalsaft aber ist ein Gemisch von nicht weniger als 10 Fermenten und Aktivatoren in ganz unbestimmten Verhältnissen. Hieraus erklärt sich jene außerordentliche Verschiedenartigkeit der Ergebnisse, insbesondere hinsichtlich der Fermentfunktion des Pankreas, die sich bei verschiedenen nach dieser Methode arbeitenden Forschern ergab. Hier kann nur auf einige Arbeiten verwiesen werden: Hess[4]), Hatta und Marni[5]), Meyner[6]), Gyotoku[7]), McClare und Jones[8]).

Der Wirkungsmechanismus der Erreger der Pankreassekretion.

Zur Zeit kann als festgestellt erachtet werden, *daß die Wirkung der verschiedenen chemischen Erreger entweder humoral durch das Blut oder durch Vermittlung des Nervensystems auf die Bauchspeicheldrüse übertragen wird.*

Der humorale Mechanismus der Pankreassekretion.

Wohl kaum hat irgendeine physiologische Frage in einer verhältnismäßig kurzen Zeitspanne eine größere Menge von Untersuchungen hervorgerufen, als die Frage über das „Secretin". Jedoch bei retrospektiver Betrachtung kann man sehen, daß eigentlich durch die grundlegende Arbeit von Bayliss und Starling, die im Jahre 1902 das Secretin entdeckten[9]), die Frage beinahe erschöpft war. Der einzige Vorwurf, der dieser ausgezeichneten Untersuchung gemacht werden kann, ist der, daß unter dem Einfluß der Idee einer humoralen Weitergabe des Reizes aus dem Duodenum an die Bauchspeicheldrüse die frühere Auffassung von der Existenz eines zweiten — nervösen — Mechanismus fallen gelassen wurde. Doch schon sehr bald wurde das Vorhandensein dieses letzteren endgültig festgestellt.

Es ist nicht möglich, hier die ungeheure Literatur über die Frage von der humoralen Anregung der Pankreassekretion anzuführen. Wer ein Interesse dafür hat, findet sie bei Terroine[10]) und bei Babkin[11]). Ebenso können nicht alle

[1]) Katsch, G. u. L. v. Frierich: Bauchspeichelfluß auf Ätherreize. Klin. Wochenschr. Bd. 1, S. 112. 1922.

[2]) Langanke, E.: Untersuchungen über die Fermente des Pankreas vor und nach Injektion von Äther ins Duodenum. Klin. Wochenschr. Bd. 1, S. 1458. 1922.

[3]) Deloch, E.: Zur Funktionsprüfung der äußeren Pankreassekretion durch Untersuchungen des Duodenalsaftes. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 30, S. 27. 1922.

[4]) Hess, A. F.: The gastric and pancreatic secretion of the newborn. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 9, S. 20. 1911. — Hess, A. F.: The pancreatic ferments in infants. Americ. journ. of dis. of childr. Bd. 4, S. 205. 1912.

[5]) Hatta, Z. u. K. Marni: Über die Tätigkeit der Bauchspeicheldrüse bei den Verdauungsstörungen des Magens sowie bei Aufnahme verschiedener Nahrungsstoffe und Arzneimittel. Mitt. a. d. med. Fak. d. Kais. Univ. Tokyo Bd. 20, S. 121. 1918.

[6]) Meyner, E.: Beiträge zur Pankreasfunktion. Med. Klinik Bd. 16, S. 682. 1920.

[7]) Gyotoku, K.: On the amounts of enzymes in duodenal fluid in Graves disease. Japan med. world Bd. 2, S. 339. 1922.

[8]) McClare, Ch. W. u. Ch. M. Jones: Studies in pancreatique function. The enzymes concentration of duodenal contents in pathological conditions involving the pancreas, liver and stomach. Boston med. a. surg. journ. Bd. 187, S. 909. 1922.

[9]) Bayliss, W. M. u. E. H. Starling: The mechanism of pancreatique secretion Bd. XXVIII, S. 325. 1902.

[10]) Terroine, E. F.: La sécrétion pancréatique. Paris: A. Hermann & Fils 1913.

[11]) Babkin, B. P.: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. Berlin: Julius Springer 1914.

Pro und Contra hinsichtlich des humoralen Mechanismus erörtert werden. Gegner des humoralen Mechanismus war keineswegs die Pawlowsche Schule, die seinerzeit die Bedeutung der Nerveneinflüsse auf die Bauchspeicheldrüse feststellte, sondern der Lemberger Pharmakologe Popielski. Nur sehr wenige Forscher schlossen sich seiner Auffassung an. Indessen haben in letzter Zeit Luckhardt und dessen Mitarbeiter[1]) (aus dem Laboratorium Carlsons) erneut Bedenken geäußert, ob es möglich sei, das Secretin als normales Hormon des Zwölffingerdarms anzusehen.

Hier soll nur eine gedrängte Übersicht über unsere Kenntnisse von dem humoralen Mechanismus der Erregung der Bauchspeicheldrüse gegeben und die neueste Literatur erwähnt werden.

Die zur Feststellung dieses Mechanismus dienende grundlegende Tatsache war folgende:

In den Dünndarm eingeführte Salzsäure ruft eine Absonderung von Pankreassaft hervor, auch wenn alle nervösen Verbindungen des Darmes unterbrochen sind. Somit geht die Anregung der Pankreassekretion nicht durch Vermittlung der Nerven vor sich. Jedoch auch unmittelbar wirkt die Säure nicht auf die Bauchspeicheldrüse ein: ihre Einführung in das Blut oder ins Rectum bleibt ergebnislos. Hierauf gestützt, nahmen Bayliss und Starling an, daß Salzsäure, wenn sie resorbiert wird, auf irgendwelche in der Schleimhaut des Dünndarms vorhandenen Substanzen einwirkt; sie bildet mit diesen eine neue Verbindung, die, wenn sie ins Blut gelangt, auf humoralem Wege die Tätigkeit der sekretorischen Elemente der Bauchspeicheldrüse hervorruft. Diese Annahme fand ihre Bestätigung durch folgenden Versuch: ein durch Extraktion der Dünndarmschleimhaut mit 0.4proz. Salzsäure gewonnener Extrakt rief intravenös injiziert eine reichliche Absonderung von Pankreassaft hervor. Die in der Schleimhaut des Darmes präexistierende Substanz nannten Bayliss und Starling *Prosecretin* und den wirksamen Grundbestandteil des Säureextrakts *Secretin*.

Grundlegende Tatsachen, die das Secretin als normalen physiologischen Pankreaserreger charakterisieren.

1. Das *Vorkommen des Secretins* in der Schleimhaut des Dünndarms fällt zusammen mit dem Wirkungsgebiet der Salzsäure, die in den Darm eingeführt wird [Bayliss und Starling[2])], d. h. es findet sich vom oberen Abschnitt des Duodenum bis zum unteren Drittel des Ileum [Wertheimer und Lepage[3])].

2. Die *Transfusion des Blutes* von einem Hunde, bei dem Pankreassaft unter dem Einfluß von Salzsäure [Enriquez und Hallion[4]), Fleig[5]), Matsuo[6])] oder auf der Höhe der Verdauung [Fleig[7])] zur Absonderung gelangt, auf einen

[1]) Luckhardt, A. B., S. C. Henn u. W. L. Palmer: On the specifity of gastric and pancreatic secretion. Americ. journ. of physiol. Bd. 59, S. 457. 1922. — Grogan, R. u. A. B. Luckhardt: Do pancreatic secretion preparations represent the normal duodenal hormone? Ebenda Bd. 68, S. 142. 1924. — Luckhardt, A. B. u. E. Blonder: Vasodilatins are not responsible for the secretagogue action of pancreatic secretion preparations. Ebenda Bd. 68, S. 142. 1924.

[2]) Bayliss u. Starling: Journ. of physiol. Bd. 28, S. 325. 1902.

[3]) Wertheimer u. Lepage: Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 3, S. 693. 1901.

[4]) Enriquez u. Hallion: Reflex acide de Pavloff et sécrétine; mechanisme humoral commun. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 55, S. 293. 1903.

[5]) Fleig, Ch.: Action de la sécrétine et l'action de l'acide dans la sécrétion pancréatique. Arch. gén. de méd. Bd. 80, S. 1473. 1903.

[6]) Matsuo, J.: On the secretion of pancreatic juice. Journ. of physiol. Bd. 45, S. 447. 1912—1913.

[7]) Fleig: Arch. internat. de physiol. Bd. 1, S. 286. 1904.

nüchternen Hund ruft bei dem letzten eine energische Pankreassekretion hervor. Hieraus folgt, daß das Secretin im Blut des ersten Tieres zirkuliert.

3. *Das Secretin kann im Inhalt des Duodenum* bei Einführung von Salzsäure [Wertheimer[1]), Matsuo[2])] oder einer Seifenlösung [Fleig[3])] in dasselbe festgestellt werden. Ein derartiger Darminhalt ruft, wenn er neutralisiert und einem anderen Tier in das Blut injiziert wird, eine Absonderung von Pankreassaft hervor. Diese Tatsache ist als Bildung und Befreiung des Secretins aus der Darmschleimhaut bei Einwirkung der genannten Substanzen aufgefaßt worden. Indes hat Volborth[4]) dargetan, daß

4. *das Secretin ein normaler Bestandteil des Darmsaftes ist.* Der nach Bayliss und Starling mit Salzsäure bearbeitete und darauf neutralisierte Darmsaft eines Hundes aus einer Thiry-Vellaschen Fistel ruft, wenn er einem anderen Tiere ins Blut injiziert wird, eine reichliche Absonderung von Pankreassaft hervor. Secretin befindet sich in den Schleimklümpchen des Darmsaftes.

5. *Das Secretin kann aus der Darmschleimhaut nicht nur durch Salzsäure, sondern auch durch eine ganze Reihe anderer Substanzen extrahiert werden:* durch verschiedene Säuren [Bayliss und Starling[5]), Camus[6]), Frouin et Lalou[7]), Lalou[8])], durch schwache siedende oder konzentrierte kalte NaCl-Lösungen [Delezenne und Pozerski[9]), Gley[10]), Lalou[11])], durch Lösungen verschiedener Elektrolyte [Lalou[12]), Delezenne und Pozerski[13])], durch Lösungen von Rohr- und Traubenzucker, Harnstoff und gallensauren Salzen [Lalou[14])], durch Lösungen von oleinsaurem Natron [Fleig[15]), Sawitsch[16])], durch Lösungen von kohlensaurem Natron [Sawitsch[16]), Delezenne und

[1]) Wertheimer: Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 4, S. 1070. 1902. — Wertheimer, E. u. E. Duvillier: Sur l'absorption de la sécrétine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 68, S. 535. 1910.

[2]) Matsuo, J.: Journ. of physiol. Bd. 45, S. 447. 1912—1913.

[3]) Fleig, C.: Mode d'action chimique des savons alcalins sur la sécrétion pancréatique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 55, S. 1201. 1903.

[4]) Volborth, G. W.: The presence of secretin in the intestinal juice. Americ. journ. of physiol. Bd. 72, S. 331. 1925.

[5]) Bayliss u. Starling: Journ. of physiol. Bd. 28, S. 325. 1902.

[6]) Camus, L.: Recherches expérimentales sur la „sécrétine". Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 4, S. 1002. 1902.

[7]) Frouin, A. u. S. Lalou: Variation de la production de sécrétine in vitro dans les macérations de muqueuse intestinales en présence de divers acides. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 71, S. 189. 1911. — Frouin, A. u. S. Lalou: Influence de la concentration de divers acides sur la production de la sécrétion in vitro. Ebenda Bd. 71, S. 241. 1911.

[8]) Lalou, S.: Recherches sur la sécrétine et le mécanisme de la sécrétion pancréatique. Paris 1912.

[9]) Delezenne, C. u. E. Pozerski: Action de l'extrait aqueux d'intestin sur la sécrétine. Etude préliminaire sur quelques procédés d'extraction de la sécrétine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 56, S. 987. 1904. — Delezenne, C. u. E. Pozerski: Action de l'extrait aqueux d'intestin sur la sécrétine. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 14, S. 521. 1912. — Delezenne, C. u. E. Pozerski: Sur la préexistence de la sécrétine dans la muqueuse intestinale et sur les differents procédés d'extraction de cette substance. Ebenda Bd. 14, S. 540. 1912.

[10]) Gley, E.: Des modes d'extraction de la sécrétine. Un nouvel excitant de la sécrétion pancréatique. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 151, S. 345. 1910.

[11]) Lalou, S.: Procédés d'extraction de la sécrétine et mécanisme humoral de la sécrétion pancréatique. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 14, S. 241. 1912.

[12]) Lalou, S.: Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 14, S. 241. 1912.

[13]) Delezenne u. Pozerski: Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 14, S. 540. 1912.

[14]) Lalou, S.: Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 14, S. 241. 1912.

[15]) Fleig, C.: Intervention d'un processus humoral dans l'action des savons alcalins sur la sécrétion pancréatique. — Fleig, C.: Analyse du mode d'action des savons alcalins. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 4, S. 32 u. 59. 1904.

[16]) Sawitsch: Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffwechsels 1909, Nr. 1.

Pozerski[1])], durch Chloralhydratlösungen [Falloise[2])], durch Alkohol und Aceton [Fleig[3]), Delezenne und Pozerski[1])], und endlich erhielten Wertheimer und Boulet[4]) Secretin im Preßsafte der Darmschleimhaut und Lalou[5]), indem er die Schleimhaut über Chloroformdämpfe hielt.

Die Möglichkeit, Secretin mit Hilfe der verschiedenartigsten Substanzen zu erlangen, bringt auf den Gedanken, daß das Secretin in der Schleimhaut des Dünndarms bereits präformiert ist. In Anbetracht dessen liegt keine Notwendigkeit vor, die Existenz von Prosecretin anzunehmen, wie dies Bayliss und Starling taten [Delezenne und Pozerski[6]), Lalou[7]), Gley[8]) und Lalou[9])]. Hierfür sprechen auch die Versuche Volborths[10]), der Secretin im Darmsaft vorfand. Es gelang ihm, Secretin aus dem Darmsaft nicht nur durch Salzsäure, sondern auch durch Kochen des Saftes mit einer physiologischen Kochsalzlösung zu extrahieren.

Es bleibt nur noch die Frage offen, weshalb bei „Erregern" der Pankreassekretion das Secretin in das Blut übergeht, dagegen bei „Nichterregern" nicht, obwohl die „Nichterreger" ebenso zur Resorption gelangen wie die Erreger.

6. *Secretin ist kein Ferment.* Besonders aktive Secretinpräparate erhält man beim Kochen der Darmschleimhaut mit einer Salzsäurelösung [Bayliss und Starling[11])].

7. *Salzsaure Extrakte der Darmschleimhaut erniedrigen, wenn sie intravenös injiziert werden — abgesehen davon, daß sie die Pankreassekretion anregen — den Blutdruck.* Diese „Depressorsubstanz" hat keinerlei Beziehung zum Secretin und kann leicht von ihm geschieden werden durch Behandlung des gewöhnlichen Extrakts mit Alkohol oder des aus abgeschiedenem Darmepithel erhaltenen Extrakts [Bayliss und Starling[11])]. Volborth[10]) gelang es, ein den Blutdruck nicht herabsetzendes Secretin aus dem Darmsaft zu erhalten, indem er nur eine Mischung von Saft und Säure sorgfältig neutralisierte.

8. *Die Spezifität des Secretins.* Die Extrakte anderer Teile des Verdauungskanals und anderer Organe rufen, wenn sie einem Tier mit einer Pankreasfistel in das Blut eingeführt werden, eine im Vergleich mit den Extrakten der Schleimhaut des Zwölffinger- und Dünndarms ganz unbedeutende Saftabsonderung hervor. So riefen beispielsweise 10 ccm in gleicher Weise hergestellter Extrakte verschiedener Organe während ein und derselben Zeitdauer folgende Pankreassaftsekretion hervor: Duodenum — 8,56 ccm; Ileum — 0,77 ccm; Magen — 0,10 ccm; Gehirn — 1,42 ccm; Leber — 0,69 ccm; Hoden — 0,61 ccm; Pankreas —

[1]) Delezenne u. Pozerski: Zitiert auf S. 769; Note 13.

[2]) Falloise, A.: Contribution à l'étude de la sécrétion biliaire. Action de chlorale. Bull. de l'acad. roy. de Belgique 1903, S. 1106.

[3]) Fleig, C.: Intervention d'un processus humoral dans la sécrétion pancréatique par l'action de l'alcool sur la muqueuse intestinale. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 54, S. 1277. 1903.

[4]) Wertheimer, E. u. Boulet: Action du chlorure de baryum sur les sécrétions pancréatiques et salivaires. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 71, S. 60. 1911.

[5]) Lalou, S.: Recherches sur la sécrétine et le mécanisme de la sécrétion pancréatique. Paris 1912.

[6]) Delezenne u. Pozerski: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 56, S. 987. 1904; Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 14, S. 540. 1912.

[7]) Lalou, S.: Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 14, S. 241. 1912.

[8]) Gley, E.: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 151, S. 345. 1910. — Gley, E.: Sur les excitants de la sécrétion pancréatique. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 14, S. 509. 1912.

[9]) Lalou, S.: Procédés d'extraction de la sécrétine et mécanisme humoral de la sécrétion pancréatique. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 14, S. 530. 1912 (polemisch).

[10]) Volborth: Americ. journ. of physiol. Bd. 72, S. 331. 1925.

[11]) Bayliss u. Starling: Journ. of physiol. Bd. 28, S. 325. 1902.

0,27 ccm; Niere — 0,24 ccm [Lalou[1])]. Ebenso weist auch Volborth[2]) darauf hin, daß die sekretorische Wirkung des „Secretins" aus dem Magen- und Pylorussafte wegen seiner Geringfügigkeit in keiner Weise verglichen werden kann mit der sekretorischen Wirkung des „Secretins" aus dem Darmsaft. Andererseits können nicht gereinigte Secretinpräparate eine schwache Speichelabsonderung hervorrufen und die Magensekretion verstärken.

Sowohl für den Magen (s. oben) als auch für die Bauchspeicheldrüse suchte Popielski[3]) die sekretorische Wirkung des „Secretins" auf die Wirkung von „Vasodilatin" zurückzuführen. Diese Substanz findet sich in allen Organen. Ins Blut eingespritzt erniedrigt sie den Blutdruck und macht die Gefäße durchlässiger, was zur Sekretion führt. Gestützt auf die Befunde von Dale und Laidlaw[4]) und Barger und Dale[5]) nimmt Popielski[6]) an, daß Vasodilatin dem β-Imidazolyläthylamin (Histamin) sehr nahe steht. Es ist durchaus möglich, daß aus den Organen und Geweben verschiedene Substanzen extrahiert werden können, die unter anderem auch die sekretorischen Organe in Funktion setzen. Schwerlich jedoch kann man daran zweifeln, daß sie keine unmittelbare Beziehung zum normalen Mechanismus der Sekretion, in unserem Falle der Bauchspeicheldrüse, haben. Meidel[7]) hebt hervor, daß Popielski die Extrakte aus verschiedenen Organen durch Abdampfung konzentriert. Es ergeben sich in höchstem Grade toxische Produkte, die, selbst in nur geringen Mengen ins Blut eingeführt, Krämpfe, Defäkation, Urinieren, eine allgemeine Betäubung des Tieres usw. hervorrufen. Doch gibt es Untersuchungen, die die Identität des Secretins und des Histamins verneinen. So hat Parsons[8]) nachgewiesen, daß aus der Schleimhaut des Zwölffingerdarms eines Hundes hergestellte Secretinlösungen Histamin in solchen Mengen enthalten, daß ihnen eine physiologische Bedeutung nicht zukommen kann. Seine safttreibende und depressorische Wirkung verdankt das Secretin nicht dem Histamin. Secretin und Histamin sind ähnliche Verbindungen, jedoch chemisch und physikalisch keineswegs identisch. Offenbar werden weder Secretin noch Histamin in unverändertem Zustande vom Darm aus aufgesaugt, sondern in diesem zerstört.

Nicht nur Extrakte aus Organen der Säugetiere, sondern auch Extrakte aus Pflanzen sind, wenn sie in das Blut eingeführt werden, imstande, die Sekretion des Pankreas bzw. Magensafts anzuregen. So beobachteten Bickel[9]) und seine Mitarbeiter [Eisenhardt[10]), Kisseleff[11]), Kobzarenko[12]), van Eweyk[13])] sowie ferner Halliburton und de Souza[14]) die saft-

[1]) Lalou, S.: Recherches sur la sécrétine. Paris 1912.

[2]) Volborth: Americ. journ. of physiol. Bd. 72, S. 331. 1925.

[3]) Siehe E. F. Terroine: La sécrétion pancréatique. S. 54ff. Paris 1912. — Babkin, B. P.: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. S. 318ff. Berlin 1914.

[4]) Dale, H. H. u. P. P. Laidlaw: The physiological action of β-iminazolylethylamine. Journ. of physiol. Bd. 41, S. 318. 1910. — Dale, H. H. u. P. P. Laidlaw: Further observations on the action of β-iminazolylethylamine. Ebenda Bd. 43, S. 182. 1911.

[5]) Barger u. H. H. Dale: β-iminazolylethylamine, a depressor constituent of intestinal mucosa. Journ. of physiol. Bd. 41, S. 499. 1911.

[6]) Popielski, L.: β-Imidazolyläthylamin und die Organextrakte, Teil I u. II. Pflügers Arch. f. d ges. Physiol. Bd. 178, S. 214 u. 237. 1920.

[7]) Meidel: Zur Frage über Magensecretin. S. 127. Kiew 1917.

[8]) Parsons, E.: Histamine as a constituent of secretin preparations. Americ. journ. of physiol. Bd. 71, S. 479. 1925.

[9]) Bickel, A.: Ein neues Pflanzensecretin. Berlin. klin. Wochenschr. 1917, S. 74. — Bickel, A.: Über Secretine und Vitamine. Ebenda 1917, S. 552.

[10]) Eisenhardt, W.: Über die hämatogene Anregung der Magensaftsekretion durch verschiedene Bestandteile der Nahrung. Internat. Beitr. z. Pathol. u. Therapie d. Ernährungsstörungen Bd. 2, S. 206. 1910. — Eisenhardt, W.: Ein neues Pflanzensecretin. Berlin. klin. Wochenschr. 1917, S. 553.

[11]) Kisseleff, I.: Über die Wirkung von Extrakten verschiedener pflanzlichen Nahrungsmittel auf den Sekretionsverlauf des Heidenhainschen Magenblindsacks bei subcutaner und intravenöser Einführung derselben. Internat. Beitr. z. Pathol. u. Therapie der Ernährungsstörungen Bd. 3, S. 133. 1911.

[12]) Kobzarenko, S.: Über die Wirkung von Aminosäuren auf die Pankreassekretion. Internat. Beitr. z. Pathol. u. Therapie der Ernährungsstörungen Bd. 5, S. 434. 1915.

[13]) van Eweyk: Die Beeinflussung der inneren Sekretion des Pankreas durch Spinatsekretion. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 227, S. 113. 1920.

[14]) Halliburton, W. D. u. D. H. de Souza: L'action de la sécrétine. Arch. internat. de physiol. Bd. 18, S. 231. 1921.

treibende Wirkung eines Spinatextrakts („Spinatsecretin") auf Magendrüsen und Pankreas bei subcutaner oder intravenöser Einführung.

Voegtlin und Myers[1]) konstatierten eine Pankreassekretion bei intravenöser Einführung von antineuritischem Vitamin aus Bierhefextrakt. Anrep und Drummond[2]) vermochten die Befunde von Voegtlin und Myers nicht völlig zu bestätigen und sind jedenfalls damit nicht einverstanden, daß Vitamin B oder antineuritisches Vitamin mit Secretin identisch ist. Nichtsdestoweniger rief auch in ihren Versuchen Bierhefeauszug eine schwache Pankreassekretion hervor.

Bickel und van Eweyk[3]) erhielten secretinähnliche Substanzen noch aus einer anderen Quelle: bei Erwärmen von mit 25proz. Salzsäure hydrolysiertem Eiweiß auf 130—180°. Doch sämtliche analogen Substanzen (Histamin, Gastrin, Spinatextrakt, Pepton) üben, wie unlängst Skarzynska[4]) dargetan hat, eine bedeutend schwächere Wirkung aus als Secretin.

Hieraus muß man unbedingt die Schlußfolgerung ziehen, daß Substanzen, die imstande sind, die Pankreassekretion anzuregen, vielleicht sogar, was ihre chemische Struktur anbetrifft, dem Secretin analog sind, in geringen Mengen in verschiedenen Organen und Pflanzen enthalten sind, daß sie jedoch zum normalen humoralen Mechanismus der Anregung der Pankreastätigkeit keinerlei Beziehung haben. So spricht der Gehalt an insulinähnlichen Substanzen in einigen Pflanzen, beispielsweise im Spinat [v. Eweyk[5])] oder der Schleimhaut des Verdauungskanals [Ivy und Fischer[6])] durchaus nicht gegen die physiologische Rolle der Langerhansschen Inseln.

Dem Studium des Einflusses der verschiedenen Extrakte auf die sekretorische Tätigkeit des Pankreas wurde von den Physiologen eine außerordentlich große Aufmerksamkeit gewidmet. Und doch ist in der Frage über den Mechanismus der Anregung der Pankreassekretion der Einfluß des sauren Extrakts der Dünndarmschleimhaut — des „Secretins" — nur einer von den Beweisen für den humoralen Charakter der sekretorischen Wirkung von Salzsäure, und dabei keiner der Hauptbeweise.

8. Die *Menge des Secretinsaftes* kann außerordentliche Höhen erreichen. Bei einem akuten Versuch erhielt Lalou[7]) von einem Hunde im Gewichte von 42 kg, indem er alle 20 Minuten eine intravenöse Injektion von 20 ccm Secretin vornahm, im Verlauf von 8 Stunden 1300 ccm Pankreassaft.

9. Die *Eigenschaften des Secretinsaftes* sind durchaus normale[8]).

10. *Die Beteiligung des humoralen Mechanismus an der Wirksamkeit der verschiedenen Erreger.* Ob *Wasser* die Arbeit der Bauchspeicheldrüse humoral oder durch Vermittlung der Nerven anregt, wissen wir nicht. Die Wirkung der *Säure* ist aller Wahrscheinlichkeit nach eine rein humorale. Bis auf den heutigen Tag ist man geneigt anzunehmen, daß das Nervensystem an dieser Sekretion

[1]) Voegtlin, C. u. C. N. Myers: A comparison of the influence of secretine and the antineuritic vitamine on the pancreatic secretion and bile flow. Americ. journ. of physiol. Bd. 49, S. 124. 1919; Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 13, S. 301. 1919.

[2]) Anrep, G. v. u. J. C. Drummond: Note on the supposed identity of the water-soluble vitamin B and secretine. Journ. of physiol. Bd. 54, S. 349. 1920—1921.

[3]) Bickel, A. u. C. van Eweyk: Über Hitzesecretine. Sitzungsber. d. preuß. Akad. d. Wiss. S. 325. 1921.

[4]) Skarzynska, Marie: Action de quelques corps sur la pression artérielle et la sécrétion du pancréas. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 90, S. 1476. 1924. — Skarzynska, Marie: Sur la sécrétine comme agent de la sécrétion du pancréas. Ebenda Bd. 90, S. 1479. 1924.

[5]) van Eweyk: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 227, S. 113. 1920.

[6]) Ivy, A. C. u. N. F. Fisher: The presence of an insulinlike substance in gastric and duodenal mucosa and its relation to gastric secretion. Americ. journ. of physiol. Bd. 67, S. 445. 1923—1924.

[7]) Lalou: Recherches sur la sécrétine, S. 80. Paris 1912.

[8]) Terroine: La sécrétion pancréatique, S. 46. Paris 1913. — Babkin: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen, S. 322. Berlin 1914.

überhaupt nicht oder in nur sehr unbedeutendem Umfange beteiligt ist. Die Gründe dafür sind folgende: Secretin zirkuliert im Blut eines Tieres, dem Säure in das Duodenum eingeführt ist (s. oben die Versuche mit Bluttransfusion). — Die Wirkung des Secretins wird durch Atropin nicht paralysiert [Camus und Gley[1])]. — Lähmung der Nn. vagi, und vermutlich auch der Nn. sympathici, durch Atropin hebt die vom Duodenum aus durch Salzsäure hervorgerufene Pankreassekretion nicht auf [Sawitsch[2])]. — Nicht nur die quantitative, sondern auch die qualitative Seite der Absonderung auf Säure erfährt nach Atropinisierung fast keine Veränderung [Babkin und Sawitsch[3])]. — Durchtritt von Secretin durch die Gefäße der isolierten Bauchspeicheldrüse regt die Sekretion an [Hustin[4])].

Man kann annehmen, daß das Secretin, das in der Schleimhaut des Dünndarms unter dem Einfluß von Säure gebildet wurde, resorbiert wird und über die Leber, wo seine Wirkung etwas abgeschwächt wird [Halliburton und de Souza[5]), Plummer, Denel und Cowgill[6]) und Cowgill und Denel[7])] zur Bauchspeicheldrüse gelangt. Die Wirkung der Säure ist offenbar hauptsächlich eine „sekretorische". Sie bewirkt durch Vermittlung des Secretins, daß sich ein Flüssigkeitsstrom durch die Bauchspeicheldrüse ergießt, aus deren Zellen allmählich die Vorräte an organischen Substanzen und Fermenten ausgespült werden [Babkin, Rubaschkin und Sawitsch[8]), Subkov[9])].

Was das *Fett* bzw. die *Seifen* anbetrifft, so kann man meinen, daß in diesem Falle die sekretorischen Impulse an die Drüsenelemente des Pankreas nicht nur unmittelbar, sondern auch durch Vermittlung des Nervensystems weitergegeben werden. Dies bestätigen die Versuche mit Atropininjektionen bei einem Tiere, das unter dem Einfluß von Fett bzw. Seifen bzw. Oleinsäure sezerniert [Bylina[10]), Smirnow[11]), Babkin und Ishikawa[12]), Tonkich[13])]. Die Menge des zur Absonderung gelangenden Saftes nimmt nach Atropinisierung nicht ab, doch sinkt im Safte der Gehalt an organischen Substanzen und Fermenten auffallend: der Saft nimmt den Charakter des „Säure-" oder „Secretinsaftes" an. Da bei Reizung der sekretorischen Nerven der Bauchspeicheldrüse, wie wir weiter unten sehen werden, ein an organischen Substanzen und Fermenten reicher Saft zur Absonderung gelangt und diese Absonderung durch Atropin gehemmt wird, so liegt die Annahme nahe, daß die Pankreassekretion bei Zufuhr von Fett nicht nur

[1]) Camus, L. u. Gley: Action de l'atropine sur la sécrétion pancréatique provoquée par les injections de propeptones ou d'extrait intestinal. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 54, S. 465. 1902.

[2]) Sawitsch: Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffwechsels 1909, Nr. 1.

[3]) Babkin, B. P. u. W. W. Sawitsch: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 56, S. 336. 1908.

[4]) Hustin, A.: Contribution à l'étude du mécanisme de la sécrétion pancréatique. Ann. et bull. de la soc. roy. des sciences et natur. de Bruxelles Bd. 70, S. 178. 1912. — Hustin, A.: Contribution à l'étude du mécanisme de la sécrétion externe du pancreas. Arch. internat. de physiol. Bd. 12, S. 318. 1912; Bd. 13, S. 54. 1913.

[5]) Halliburton u. de Souza: Arch. internat. de physiol. Bd. 18, S. 231. 1921.

[6]) Plummer, N. H., H. J. Denel jr. u. G. R. Cowgill: The rôle of the liver in pancreatic secretion. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 21, S. 380. 1924.

[7]) Cowgill, G. R. u. H. J. Denel jr.: The comparative action of pancreatic secretion when injected into a systemic artery, systemic vein, and the portal circulation. Americ. journ. of physiol. Bd. 69, S. 568. 1924.

[8]) Babkin, Bubaschkin u. Sawitsch: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 74, S. 68. 1909.

[9]) Subkov: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 200, S. 285. 1923.

[10]) Bylina: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 142, S. 531. 1911.

[11]) Smirnow: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 147, S. 234. 1912.

[12]) Babkin u. Ishikawa: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 147, S. 288. 1912.

[13]) Tonkich: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 206, S. 525. 1924.

durch Vermittlung des humoralen, sondern auch des nervösen Mechanismus zustande kommt. Tonkich[1]) gelang es offenbar an kompliziert operierten Tieren (s. oben) sogar die Abschnitte des Verdauungskanals zu bestimmen, von wo aus die humoralen und nervösen Einflüsse bei Wirkung von Fett bzw. Oleinsäure zur Entfaltung kommen: der Entstehungsort der ersteren ist das Duodenum, der Entstehungsort der letzteren der Pylorus. Bis auf den heutigen Tag ist es nicht bekannt, auf welche Nervenelemente der Bauchspeicheldrüse oder Nervenbahnen des Verdauungskanals das Fett einwirkt. Eins ist jedoch sicher — daß die „langen" Nervenbahnen hier nicht beteiligt sind. Eine Durchtrennung der Nn. vagi und Nn. splanchnici ändert nichts an der Zusammensetzung des auf Seifen zur Absonderung gelangenden Pankreassaftes [Buchstab[2])].

Histologische Untersuchungen des Pankreas weisen gleichfalls auf ganz besondere Veränderungen der sezernierenden Elemente bei Anregung der Sekretion durch Seifen hin [Babkin, Rubaschkin und Sawitsch[3])].

Nervöser Mechanismus.

Die Bauchspeicheldrüse ist reichlich mit Nerven versehen.

de Castro[4]) (aus dem Institut Cajal) gab eine zusammenfassende Übersicht über diese Frage und fügte seine eigenen Untersuchungen hinzu. Die Innervationen des acinösen Teils der Drüse, der Langerhansschen Inseln und der Gefäße sind vollkommen getrennt. Die die Zellen des acinösen Teils versorgenden Nervenfasern geben niemals Kollateralen zu den Zellen der Inseln oder zu den Gefäßen ab, und umgekehrt. Die die äußere Sekretion versorgenden Drüsenelemente erhalten nur nichtmyelinierte Fasern. In der Drüse (der Forscher arbeitete hauptsächlich mit Mäusen) sind sowohl isolierte als auch zu Ganglien vereinigte Nervenzellen vorhanden. Der Forscher bezeichnet sie als sympathische, doch haben diese Zellen offenbar auch Beziehung zu den Nn. vagi. Über die Innervation der Gänge wird nichts gesagt.

Die Existenz eines nervösen sekretorischen Mechanismus bei der Bauchspeicheldrüse steht ganz außer Zweifel.

Eine Reizung des peripheren Endes des Vagus [Pawlow[5])] und des Splanchnicus [Kudrewezki[6])] regt die Absonderung eines an organischen Substanzen und Fermenten reichen Pankreassaftes an. Atropin paralysiert die durch Reizung des N. vagus [Pawlow[7]), Sawitsch[8]), Modrakowski[9])] und N. splanchnicus [Sawitsch[8])] erfolgende Saftabsonderung; letzteres wird von Modrakowski in Abrede gestellt] hervorgerufene Saftabsonderung. Der Pankreassaft, der auf Einführung von Salzsäure in das Duodenum abgesondert wird, wird reicher an festen Bestandteilen und Fermenten, wenn gleichzeitig das periphere Ende des Vagus gereizt wird [Babkin und Sawitsch[10])].

[1]) Tonkich: Zitiert auf S. 773.

[2]) Buchstab, J. A.: Die Arbeit der Bauchspeicheldrüse nach Durchschneidung der Vagi und Splanchnici. Dissert. St. Petersburg 1904.

[3]) Babkin, Rubaschkin u. Sawitsch: Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 74, S. 68. 1909.

[4]) Castro, F. de: Contribution à la connaissance de l'innervation du pancréas. Travaux du lab. de recherches biol. de l'univ. de Madrid Bd. 21, S. 423. 1923.

[5]) Pawlow, I. P.: Die Innervation der Bauchspeicheldrüse. Klin. Wochenbl. 1888 (russ.). Nähere Literatur s. bei Babkin: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen, S. 297ff. Berlin 1914.

[6]) Kudrewezki, W. W.: Material zur Physiologie der Bauchspeicheldrüse. Diss. St. Petersburg 1890.

[7]) Pawlow: Klin. Wochenbl. 1888 (russ.).

[8]) Sawitsch: Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffwechsels 1909, Nr. 1.

[9]) Modrakowski: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 114, S. 487. 1906.

[10]) Babkin u. Sawitsch: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 56, S. 321. 1908.

Bei den Versuchen von Anrep, Lush und Palmer[1]), die den Lipasegehalt in dem auf andauernde Secretininjektion erhaltenen Pankreassafte untersuchten, trat eine in solchen Fällen gewöhnlich vor sich gehende Abnahme der Wirkungsstärke der Fermente des Saftes ein. Die Fermentkonzentration im Safte erhöhte sich in gleichem Maße sowohl nach 30 Minuten langer Ruhepause der Drüse als auch nach 30 Minuten langer Reizung der Nn. vagi. Somit geht nach diesen Forschern die Regeneration der Zellsubstanzen in der Drüse unabhängig vom Nervensystem vor sich (Atropinisierung wirkte ebenfalls auf den regenerierenden Einfluß der Ruhepause in keiner Weise ein). Vgl. unten Mellanby.

Pawlows[2]) klassischer Versuch wurde neuerlich von Tonkich[3]) mit verbesserter Methode wiederholt. Wie bekannt konnte Pawlow die Wirkung des Vagus auf die Pankreassekretion an einem Hunde mit Pankreasdauerfistel in folgender Weise zeigen. Einige Tage vor dem Versuch wurde der Vagus am Halse durchschnitten. Der Versuch selbst bestand in einer Reizung des peripheren Vagusendes; daraufhin erfolgte eine Absonderung von Pankreassaft. Während des ganzen Versuches wurde das Tier nicht narkotisiert. Gegen den Pawlowschen Versuch wurde der Einwand erhoben, daß der saure Magensaft bei Reizung des N. vagus in den Zwölffingerdarm gelangen konnte. Tonkich nahm Versuche an Hunden vor, bei denen, abgesehen davon, daß sie mit einer Magen-, Duodenal- und Pankreasfistel versehen waren, auch noch der Magen vom Zwölffingerdarm unter Durchtrennung der Schleimhaut isoliert war. Eine Reizung des Vagus 5–8 Tage nach seiner Durchschneidung am Halse rief die Absonderung eines Pankreassafts mit hohem Gehalt an Stickstoff bzw. organischen Substanzen hervor.

Endlich wurde der von vielen Forschern sowohl am Hunde (s. oben) wie auch am Menschen [Holsti[4])] wahrgenommene Reflex aus der Mundhöhle auf die Bauchspeicheldrüse ebenfalls von Tonkich[3]) an ihren kompliziert operierten Tieren endgültig festgestellt. Als zentrifugale Bahn dieses Reflexes erscheinen die Nn. vagi, da ihre Durchschneidung am Halse ihn aufhebt.

Auf einen zweifachen Mechanismus — einen humoralen und einen nervösen — der Pankreassekretion weisen auch die Versuche von Mellanby[5]) hin. Dieser Forscher hat gezeigt, daß der Gehalt an $NaHCO_3$ (annähernd 0,14 n) in dem unter dem Einfluß einer Secretininjektion bei einer Katze kontinuierlich zur Absonderung gelangenden Pankreassaft beständig, der Fermentgehalt sukzessive sinkt. Eine Einführung von Atropin oder eine Durchtrennung der Nn. vagi am Halse setzt den Gehalt an allen drei Fermenten auffallend herab, hat jedoch weder auf die Schnelligkeit der Saftabsonderung noch auf die Alkalität des Saftes einen Einfluß. Umgekehrt erhöht ein Zusatz von Pilocarpin zum Secretin den Fermentgehalt des Saftes beträchtlich, ohne auf seine Alkalität einen Einfluß auszuüben.

Sekretionshemmung.

Eine Reizung des Vagus regt die Sekretion des Pankreassaftes nicht nur an, sondern hemmt sie auch bei Vorhandensein einer durch Säure oder Reizung eines anderen sekretorischen Nervs (beispielsweise des Vagus der anderen Seite) hervorgerufenen Sekretion [Kudrewezki[6]), Popielski[7])]. Da der Vagus Vasoconstrictoren nicht enthält, so lag die Vermutung nahe, daß in ihm neben sekretorischen Fasern sekretionshemmende vorhanden sind.

[1]) Anrep, G. V., J. L. Lush u. M. G. Palmer: Observations on pancreatic secretion. Journ. of physiol. Bd. 59, S. 434. 1924–1925.

[2]) Pawlow: Klin. Wochenbl. 1888 (russ.).

[3]) Tonkich: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 206, S. 525. 1924.

[4]) Holsti: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 111, S. 48. 1913.

[5]) Mellanby, J.: The mechanism of pancreatic digestion — the function of secretion. Journ. of physiol. Bd. 60, S. 85. 1925.

[6]) Kudrewezki: Dissert. St. Petersburg 1890.

[7]) Popielski, L.: Über die sekretionshemmenden Nerven der Bauchspeicheldrüse. Dissert. St. Petersburg 1896.

Indes lassen die Untersuchungen von Anrep[1]) und Korovitsky[2]) hinsichtlich der Bedeutung der Gänge der Bauchspeicheldrüse für die Sekretion es als sehr wahrscheinlich erscheinen, daß bei Reizung der Nn. vagi die motorische Tätigkeit der Drüsengänge angeregt wird, die den Saftausfluß hemmt.

Bemerkt sei, daß bei einigen Tieren (Katze, Hirsch, Schaf, Ratte, Rind, Meerschweinchen) Bläschen geschildert wurden, die mit den Pankreasgängen in Verbindung stehen [Larsell[3]), Beckwith[4]), Bremer[5])]. Dieser Befund vergrößert die Ähnlichkeit der Pankreasgänge mit den Gallengängen. Auf die Analogie der Pankreasgänge mit den Gallengängen hat Korovitsky[6]) hingewiesen. Eine anatomische Beschreibung der Pankreasgänge findet man bei Revell[7]).

Die Blutzirkulation und die Sekretion in der Bauchspeicheldrüse.

Seit langem ist die Tatsache einer außerordentlichen Empfindlichkeit der Bauchspeicheldrüse gegenüber Veränderungen des Blutumlaufs in ihr wahrgenommen worden. Die sekretorische Arbeit des Pankreas wird gehemmt oder völlig zum Stillstand gebracht bei Reizung verschiedener Nerven [Bernstein[8]), Pawlow[9]), Gottlieb[10]), Mett[11]), Mey[12]) Edmunds[13]), Anrep[14])], bei Einführung von Substanzen vasoconstrictorischen Charakters in den Organismus, z. B. von Strychnin [Gottlieb[15])], Adrenalin [Benedicenti[16]), Pemberton und Sweet[17]), Edmunds[18]), Rogers, Raha, Fawcett und Hackett[19]), Mann und McLachlin[20])],

[1]) Anrep, G.V.: The influence of the vagus on pancreatic secretion. Journ. of physiol. Bd. 49, S. 1. 1914—1915; 2. Mitt.: Ebenda Bd. 50, S. 421. 1916.

[2]) Korovitsky, L. K.: The part played by the ducts in the pancreatic secretion. Journ. of physiol. Bd. 57, S. 215. 1922—1923.

[3]) Larsell, O.: Pancreatic bladders. Anat. record Bd. 18, S. 345. 1920.

[4]) Beckwith, C. J.: Note on a peculiar pancreatic bladder in the cat. Anat. record Bd. 18, S. 363. 1920.

[5]) Bremer, J. L.: The pancreatic ducts of the white rat. Anat. record Bd. 23, S. 10. 1922. — Bremer, J. L.: Pancreatic ducts and pancreatic bladders. Americ. journ. of anat. Bd. 31, S. 289. 1923.

[6]) Korovitsky: Journ. of physiol. Bd. 57, S. 215. 1922—1923.

[7]) Revell, D. G.: The pancreatic ducts in the dog. Americ. journ. of anat. Bd. 1, S. 443. 1902.

[8]) Bernstein, N. O.: Zur Physiologie der Bauchspeichelabsonderung. Ber. d. kgl. sächs. Ges. d. Wiss., Leipzig Bd. 21, S. 96. 1869.

[9]) Pawlow: I. P.: Beiträge zur Physiologie der Absonderungen. Innervation der Bauchspeicheldrüse. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. Suppl.-Bd., S. 176. 1893.

[10]) Gottlieb, R.: Beiträge zur Physiologie und Pharmakologie der Pankreassekretion. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 33, S. 265. 1894.

[11]) Mett, S. G.: Beiträge zur Physiologie der Absonderungen. Weitere Mitteilungen zur Innervation der Bauchspeicheldrüse. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894, S. 58.

[12]) May, O.: The relationship of blood supply to secretion with especial reference to the pancreas. Journ. of physiol. Bd. 30, S. 400. 1904.

[13]) Edmunds, C. W.: The antagonism of the adrenal glands against the pancreas. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 1, S. 135. 1909—1910. — Edmunds, C. W.: Further study of the relation of adrenals to pancreatic activity. Ebenda Bd. 2, S. 559. 1910—1911.

[14]) Anrep, G. v.: Journ. of physiol. Bd. 49, S. 1. 1914—1915; Bd. 50, S. 421. 1915—1916.

[15]) Gottlieb: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 33, S. 265. 1894.

[16]) Benedicenti, A.: L'action de l'adrénaline sur la sécrétion pancréatique. Arch. ital. de biol. Bd. 45, S. 1. 1906.

[17]) Pemberton, R. u. J. E. Sweet: The inhibition of pancreatic activity by extracts of Suprarenal and Pituitary Bodies. Arch. of internal med. Bd. 1, S. 628; Bd. 2, S. 295. 1908. — Pemberton, R. u. J. E. Sweet: Further studies on the influence of the ductless glands on the pancreas. Ebenda Bd. 5, S. 466. 1910. — Pemberton, R. u. J. E. Sweet: The induction of pancreatic activity by the removal of the adrenals. Ebenda Bd. 6, S. 536. 1910.

[18]) Edmunds: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 1, S. 135. 1909—1910; Bd. 2, S. 559. 1910—1911.

[19]) Rogers, I., I. M. Raha, G. G. Fawcett u. G. S. Hackett: The effects of the subcutaneous injection of organ extracts upon the flow of pancreatic secretion. Americ. journ. of physiol. Bd. 40, S. 12. 1916.

[20]) Mann, F. C. u. L. C. McLachlin: The action of adrenalin in inhibiting the flow of pancreatic secretion. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 10, S. 251. 1917.

defibriniertem Blut [Babkin[1])] sowie bei der Adrenalinglykosurie beim Kaninchen [Paglione[2])].

Den gleichen Effekt übt eine Abklemmung der Aorta oberhalb des Ausgangspunktes der Art. coeliaca aus [Pawlow[3]), May[4]), Anrep[5])], obwohl die Pankreasdrüse auch noch einige Zeit, nachdem der Blutdruck auf Null herabgesunken ist, zu sezernieren fortfährt.

Babkin[6]) hat gezeigt, daß als ein die Pankreassekretion begünstigendes Moment die Blutansammlung in den Baucheingeweiden anzusehen ist. Eine Anämie des Pankreas beeinträchtigt dagegen außerordentlich seine Tätigkeit. Hierdurch erklärt sich der Erfolg der Pawlowschen[3]) Methode zur Demonstration der Wirkung der sekretorischen Nerven auf das Pankreas in einem akuten Versuche. Durch Durchtrennung des Rückenmarks unterhalb des verlängerten Marks erniedrigte Pawlow den Blutdruck um zwei Drittel und beseitigte die vasokonstriktorischen Reflexe, die die Arbeit der Bauchspeicheldrüse in so hohem Maße beeinträchtigen.

Während der sekretorischen Arbeit der Bauchspeicheldrüse verstärkt sich sowohl der Abfluß von Lymphe [Vers. mit Secretin Bainbridge[7])] als auch der Blutabfluß [mit Hilfe einer an der Stelle der Art. gastro-duodenalis eingeführten Stromuhr erfolgte die Messung des Blutstroms aus dem Pankreas und aus dem Duodenum; die Absonderung wurde durch Einführung von 0,4% HCl in das Duodenum angeregt. — Burton-Opitz[8])].

Nach Zitowitsch[9]) erhöhte venöses Blut aus der arbeitenden Bauchspeicheldrüse eines Tieres bei einem anderen den Blutdruck.

Nach Ghedini und Ollino[10]) besitzt venöses Blut der Bauchspeicheldrüse eine vasodilatorische Wirkung ähnlich dem Blut der Schilddrüse und im Gegensatz zum Blut der Nebenniere.

Der Einfluß der Milz auf die Arbeit der Verdauungsdrüsen.

Nach den letzten Untersuchungen von Mollow[11]) und Inlow[12]) hat im Gegensatz zu einigen früheren Feststellungen die Milz keine unmittelbare Beziehung zur Tätigkeit des Verdauungskanals.

[1]) Babkin, B. P.: The influence of the blood supply on pancreatic secretion. Journ. of physiol. Bd. 59, S. 153. 1924.

[2]) Paglione, V.: Modificazioni della secrezione externa pancreatica nella glucosuria adrenalinia. Gazz. d. osp. e d. clin. Bd. 34, S. 353. 1915.

[3]) Pawlow: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. Suppl.-Bd., S. 176. 1893.

[4]) May: Journ. of physiol. Bd. 30, S. 400. 1904.

[5]) Anrep: Journ. of physiol. Bd. 49, S. 1. 1914—1915; Bd. 50, S. 421. 1915—1916.

[6]) Babkin: Journ. of physiol. Bd. 59, S. 153. 1924.

[7]) Bainbridge, F. A.: On the relation of metabolism to lymph formation. Brit. med. journ. Bd. 2, S. 776. 1902.

[8]) Burton-Opitz, R.: Über die Blutversorgung des Pankreas und Duodenums. Wien. med. Wochenschr. Bd. 70, S. 1737. 1920.

[9]) Cytowicz, I.: Über den Einfluß des venösen Blutes verschiedener Drüsen auf den Blutdruck. Bull. de l'acad. des sciences de Cracovie, Ser. B 1912, S. 1126.

[10]) Ghedini u. Ollino: Nouveau dispositif pour la démonstration de substances vasomotrices. Les activités vasomotrices du sang veineux surrénal, pancréatique, thyroidien et testiculaire. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 77, S. 215 u. 217. 1914.

[11]) Mollow, M.: Milz und Verdauung. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 117, S. 218. 1921.

[12]) Inlow, W. de P.: The spleen and digestion. Study I. The spleen and gastric secretion. Americ. journ. of the med. sciences Bd. 162, S. 325. 1921. Study II. The spleen and pancreatic secretion. Ebenda Bd. 164, S. 29. 1922. Study III. The spleen in inanition. The effect of the removal of the external secretion of the pancreas on the spleen. Ebenda Bd. 164, S. 173. 1922. Die Literatur ist sorgfältig zusammengetragen.

IV. Die Galle als Verdauungssekret.

In der vorliegenden Abhandlung wird die komplizierte Funktion der Leber nur vom Gesichtspunkt der Erzeugung von Galle als eines Verdauungsagens einer näheren Betrachtung unterzogen.

Mehr als bei irgendeiner anderen Verdauungsdrüse stellen bei der Leber die Ausscheidung der Galle durch die Leberzellen und der Eintritt der Galle in den Darmkanal getrennte und voneinander unabhängige Prozesse dar. Daher müssen wir zwei Erscheinungen streng auseinanderhalten: die „*Sekretion der Galle*", d. h. die Erzeugung derselben durch die Leberzellen, und den „*Austritt der Galle in den Zwölffingerdarm*".

Methodik.

Die Methoden der Erforschung der Sekretion der Galle und ihres Austritts sind in dem Kapitel „Gewinnung reiner Sekrete der Verdauungsdrüsen" dargelegt. Hier sollen nur einige neue methodische Vorschläge ergänzend angeführt werden.

Mann[1]) schlug vor, den Gesamtgallengang nahe der Körperoberfläche (beim Hunde) zu fixieren und ihn dann mit Ableitung der Galle nach außen zu drainieren. Zu diesem Zwecke wird das Duodenum zunächst unter der Haut fixiert. Nach der Einheilung des Darmes wird der Gallengang freigelegt, geöffnet und sein distales Ende unterbunden, während das proximale Ende offen bleibt und in der Wunde eingeheilt wird. Die Galle wird mittels eines Katheters, den man in den Gang einführt, aufgefangen.

Rous und McMaster[2]) arbeiteten eine Methode zur Gewinnung der gesamten zur Ausscheidung gelangenden Galle in sterilem Zustande aus. Im D. choledochus wird eine Kanüle befestigt, die mit Hilfe eines Röhrchens aus weichem Schwarzgummi mit einem gebogenen Glasröhrchen verbunden wird. Das andere Ende dieses Röhrchens wird mit einem roten Drainageröhrchen verbunden, dessen freies Ende aus der Bauchhöhle durch eine Öffnung in der Haut heraustritt. Das ganze U-förmige System der Gummi- und Glasröhrchen muß ungefähr der Länge der Bauchhöhle gleichkommen (von 10—12 cm bei einem großen Hunde). Es wird so angebracht, daß sein Bogen in der Richtung der Beckenhöhle zu liegen kommt. Der D. cysticus wird unterbunden und durchschnitten, ebenso wie das distale Ende des D. choledochus. Das aus der Bauchhöhle nach außen heraustretende Drainageröhrchen wird mit sterilisierten Behältern zum Auffangen der Galle verbunden. Man gewinnt von den Tieren im Verlaufe von mehreren Monaten Galle in sterilem Zustande. Trotz der Einbuße an Galle sind die Tiere im allgemeinen gesund, wenn man von mäßiger Anämie absieht. Einen der großen Vorzüge ihrer Methode sehen die Forscher darin, daß die Möglichkeit einer Entstehung von Cholangitis, worauf Pelkan und Whipple[3]) hingewiesen haben, beseitigt wird.

Diesen Methoden kann noch die Methode von Pearce und Eisenberg[4]) hinzugefügt werden, die die Möglichkeit gibt, die Galle in die Harnblase oder den Dickdarm abzuleiten. Zu diesem Zwecke wird der Ductus choledochus mit dem rechten Harnleiter vernäht. Die rechte Niere wird exstirpiert. Das untere Ende des Harnleiters kann mit der Harnblase in Verbindung gelassen oder in den Dickdarm eingenäht werden.

Die Gallensekretion.

Zwecks Erforschung der Gallensekretion mit Hilfe einer der früher erwähnten Methoden ist es erforderlich, die gesamte durch die Leber zur Erzeugung gelangende Galle zu erhalten und sie nicht in der Gallenblase zur Anstauung kommen zu lassen. Der letztere Umstand ist von großer Bedeutung, da die Eigenschaften der in der Leber gebildeten Galle während ihres Aufenthalts in der Gallen-

[1]) Mann, F. C.: A technic for making a biliary Fistula. Journ. of laborat. a. clin. med. Bd. 7, S. 84. 1921.

[2]) Rous, P. u. Ph. D. McMaster: A methode for the permanent sterile drainage of intraabdominal ducts, as applied to the common duct. Journ. of exp. med. Bd. 37, S. 11. 1923.

[3]) Pelkan, K. F. u. G. H. Whipple: Studies of liver function. III. Phenol conjugation as influenced by liver ingury and insufficiency. Journ. of biol. chem. Bd. 50, S. 513. 1922.

[4]) Pearce, R. M. u. A. B. Eisenberg: A method of excluding bile from the intestine without external fistula. Americ. journ. of physiol. Bd. 32, S. 417. 1913.

blase eine Veränderung erfahren. Die „Lebergalle" verwandelt sich in „Blasengalle". Sie konzentriert sich und nimmt Schleim auf, der von der Blasenschleimhaut hervorgebracht wird. Rous und McMaster[1]) haben gezeigt, daß sich innerhalb eines Zeitraumes von 22—24 Stunden die Galle in der Gallenblase eines Hundes um das 7—10fache konzentriert. Schon beim Hindurchpassieren durch die Blase konzentrierte sich die Galle 2,3—4,8mal. Was die Gänge anbetrifft, so üben sie auf die Galle die entgegengesetzte Wirkung aus (Rous and McMaster[2])]: nicht nur, daß die Gänge die Galle nicht konzentrieren und sie nicht mit Schleim versehen, sie verdünnen dieselbe vielmehr mit ihrem eigenen dünnflüssigen Sekret. Indes kommt unter normalen Bedingungen in Anbetracht der außerordentlich hohen Konzentrationsfähigkeit der Gallenblase die Tätigkeit der Gallengänge kaum in Frage.

Bei Tieren, die keine Gallenblase haben, beispielsweise bei der Ratte, enthält die Galle 8mal mehr Farbstoffe als die Lebergalle einer Maus, die eine Gallenblase hat. Bei Anstauung der Galle in den Gallengängen wird jedoch bei der Maus die Galle konzentriert, während die Gallengänge der Ratte diese Fähigkeit nicht besitzen [McMaster[3])].

Die *Gallensekretion ist kontinuierlich*, unabhängig davon, ob sich Nahrung im Verdauungskanal befindet oder das Tier hungert: eine schon von den ersten Forschern festgestellte Tatsache [Schwann[4]), Bidder und Schmidt[5]) u. a.)].

Eine *Gallenausscheidung geht bereits während des Fetallebens vor sich* [Zweifel[6]), Preyer[7]), Frazer[8])]. Florentin[9]) konstatierte bei einem 6monatigen menschlichen Embryo eine Umwandlung des Kernchromatins in Gallenfarbstoff (offenbar in Biliverdin und Biliprasin).

McMaster, Broun und Rous[10]) untersuchten den *Einfluß der Operation* auf die Gallenausscheidung bei Hunden, die nach der Methode von Rous und McMaster (s. oben) operiert waren. Während der ersten Tage nach der Operation ist die Menge der zur Ausscheidung gelangenden Galle spärlich. Die Galle enthält mehr Pigment als in den späteren Zeiträumen, was die Forscher zum Teil durch Resorption von Hämoglobin aus den Operationsextravasaten erklären. Die Zähigkeit der Galle während der ersten Tage nach der Operation ist manchmal so beträchtlich, daß die Drainageröhrchen zeitweilig verstopft werden. Die geringe Menge von Galle und ihre große Zähigkeit führen die Autoren auf den operativen Eingriff in die Leber und die Gallengänge zurück. Nicht früher als 10 Tage nach der Operation nimmt die Galle den Charakter an, den sie später beibehält.

Beim Hungern nimmt die Menge der zur Ausscheidung gelangenden Galle ab; zum Stillstand kommt die Gallensekretion jedoch nicht vor Eintritt des

---

[1]) Rous, P. u. Ph. D. McMaster: The concentrating activity of the gall bladder. Journ. of exp. med. Bd. 34, S. 47. 1921.

[2]) Rous, P. u. Ph. D. McMaster: Physiological causes for the varied charakter of stasis bile. Journ. of exp. med. Bd. 34, S. 75. 1921.

[3]) McMaster, Ph. D.: Do species lacking a gall bladder possess its functional equivalent? Journ. of exp. med. Bd. 35, S. 127. 1922.

[4]) Schwann, Th.: Versuche, um auszumitteln, ob die Galle im Organismus eine für das Leben wesentliche Rolle spielt. Müllers Arch. 1844. S. 127.

[5]) Bidder, F. u. C. Schmidt: Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. S. 114—209. Mitau u. Leipzig 1854.

[6]) Zweifel: Untersuchungen über den Verdauungsapparat der Neugeborenen. Berlin 1874.

[7]) Preyer, W.: Spezielle Physiologie des Embryos, S. 314. Leipzig 1897,

[8]) Frazer, J. E.: Function of the liver in the embryo. Journ. of anat. Bd. 54, S. 116. 1920.

[9]) Florentin, P.: Formation des pigments biliaires aux dépens du noyau de la cellule hépatique chez l'embryon humain. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 88, S. 769. 1923.

[10]) McMaster, P. D., G. O. Broun u. P. Rous: Studies on the total bile. I. The effect of operation, exercise, hot weather, relief of obstruction, intercurrent disease and other normal and pathological Influences. Journ. of exp. med. Bd. 37, S. 395. 1923.

Todes selbst [Bidder und Schmidt[1]), Voit[2]), Spiro[3]), Lukjanow[4]), Albertoni[5]), Barbéra[6]), Okada[7]), McMaster, Broun und Rous[8]), Brugsch und Horsters[9])]. Doch konnte Petrow[10]) ein Aufhören der Gallensekretion bei Kaninchen und Hunden sehen, wenn die Tiere hungerten und die ganze Galle aus dem Organismus abgeführt war.

Die bei Fütterung des Tieres *innerhalb eines Zeitraumes von 24 Stunden erhaltene Gallenmenge* ist bei den Versuchen der verschiedenen Forscher sehr verschieden. Weiter zurückliegende Daten sind bei Heidenhain[11]) aufgeführt. Die 24stündige Gallenmenge schwankt beim Hunde von 2,9 ccm bis 36,1 ccm pro Kilogramm Körpergewicht. Solche auffallende Schwankungen hängen nicht nur vom Charakter der Fütterung und den individuellen Besonderheiten des Tieres ab, sondern auch vom normalen oder krankhaften Zustand der Gallengänge. McMaster, Broun und Rous[8]), die von Hunden Galle in sterilem Zustande erhielten, eine Infektion der Gallengänge und eine Eindickung der Galle durch die Gallenblase verhinderten, geben niedrigere Ziffern pro Kilogramm Körpergewicht des Hundes in 24 Stunden an: Minimum von 1,0—7,0 ccm, Maximum von 8,0—14,0 ccm, im Mittel von 3,5—9,5 ccm. Alle diese Gallenmengen sind jedoch vermutlich etwas geringer, als sie es in der Norm wären, da bei vielen Methoden der Fistelanlegung die gesamte Galle nach außen abgeschieden wird. Die Galle aber stellt einen der stärksten Erreger der Gallensekretion dar. In der Norm gelangt sie aus dem Darmkanal zur Aufsaugung.

Der *Einfluß heißen Wetters* äußert sich in einer Abnahme der Gallensekretion, trotzdem das Tier Wasser ad libitum erhält [Mc Master, Broun und Rous[8])]. Brugsch und Horsters[12]) beobachteten an Hunden gerade umgekehrt eine Zunahme der Gallensekretion um 25% mit Verringerung des Prozentgehalts an festen Substanzen in der Galle bei Erhöhung der Außentemperatur (von 11—14° bis auf 22,7—24,2°).

Der Einfluß der Nahrungsaufnahme auf die Gallensekretion.

Alle Forscher, die die Gallenabsonderung untersucht haben, stimmen darin überein, daß *die Einführung von Nahrung in den Verdauungskanal die Gallensekretion verstärkt.* Die Meinungen gehen jedoch auseinander hinsichtlich des relativen Einflusses der verschiedenen Nahrungsmittel.

Bidder und Schmidt[13]) wiesen auf eine Verstärkung der Gallensekretion hauptsächlich unter dem Einfluß von Fleischgenuß hin. (Die Galle wurde 24 Stunden lang aufgefangen.)

[1]) Bidder u. Schmidt: Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. S. 114—209. Mitau u. Leipzig 1854.

[2]) Voit, C.: Über die Beziehungen der Gallenabsonderung zum Gesamtstoffwechsel im tierischen Organismus. Zeitschr. f. Biol. Bd. 30, S. 523. 1893—1894.

[3]) Spiro, P.: Über die Gallenbildung beim Hunde. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. Suppl.-Bd., S. 50. 1880.

[4]) Lukjanow, S.: Über die Gallenabsonderung bei vollständiger Inanition. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 16, S. 87. 1892.

[5]) Albertoni, P.: La sécrétion biliaire dans l'inanition. Arch. ital. de biol. Bd. 20, S. 134. 1893.

[6]) Barbéra, A. G.: L'élimination de la bile dans le jeûn et après différents genres d'alimentation. Arch. ital. de biol. Bd. 23, S. 165. 1895.

[7]) Okada, S.: On the secretion of bile. Journ. of physiol. Bd. 49, S. 457. 1914—1915.

[8]) McMaster, Broun u. Rous: Journ. of exp. med. Bd. 37, S. 395. 1923.

[9]) Brugsch, Th. u. H. Horsters: Cholerese und Choleretica, ein Beitrag zur Physiologie der Galle. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 38, S. 367. 1923.

[10]) Petrow, I. R.: Journ. Russe de physiol. Bd. 7, S. 328. 1924.

[11]) Heidenhain, R.: Die Gallenabsonderung. Hermanns Handb. der Physiologie Bd. V, 1. Teil, S. 208—278. Leipzig 1883.

[12]) Brugsch, Th. u. H. Horsters: Zeitsch. f. d. ges. exp. Med. Bd. 38, S. 367: 1923.

[13]) Bidder u. Schmidt: Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. 1852.

Nasse[1]) stellte die Tatsache der Abhängigkeit der Gallenabsonderung vom Charakter der Nahrung fest. Fleischgenuß regte eine bedeutend stärkere Gallenausscheidung an als der Genuß von Brot oder Kartoffeln. Zusatz von Fett zur Diät erhöhte die Gallensekretion. Bei seinen Versuchen gelangte während eines Zeitraumes von 24 Stunden nicht nur eine größere Gallenmenge zur Absonderung, sondern es nahm auch der Trockengehalt der Galle zu.

Nach Arnold[2]) wird innerhalb von 24 Stunden auf Fleisch eine größere Menge, sowohl was Flüssigkeit als auch Trockengehalt angeht, abgesondert, als auf Brot.

Die Versuche von Kölliker und Müller[3]) geben gleichfalls Hinweise auf eine Zunahme der Gallensekretion bei Erhöhung des Gehalts an Fleisch sowie auch an Leber in der Nahrung.

Den positiven sekretorischen Effekt von Fleisch heben Ritter[4]) und Wolf[5]) hervor. Ritter ist u. a. der Meinung, daß man die Gallensekretion erhöhen kann, indem man zum Fleisch Fett zusetzt, doch nur dann, wenn die Menge des genossenen Fleisches nicht zu groß ist.

Bei den Versuchen Spiros[6]) rief Fleisch eine stärkere Gallensekretion hervor als Kohlenhydrate. Mit Erhöhung der Menge des genossenen Fleisches erhöhte sich auch die Menge der sezernierten Galle, doch nach Voit[7]) nicht proportional der Menge des eingeführten Eiweißes. Nach Voit[7]) sind, was die Stärke der sekretorischen Wirkung anbetrifft, die verschiedenen Substanzen in nachstehender Reihenfolge zu nennen: Fleisch, Leim, Kohlenhydrate. Zusatz von Leim zu kleinen Fleischmengen bringt eine Vermehrung, zu großen Fleischmengen eine Verminderung der Gallenmenge hervor. Zusatz von Zucker zum Fleisch, selbst in großen Quantitäten, hat fast keine Verstärkung der Gallenausscheidung zur Folge. Zusatz von Fett zu Fleisch oder auch ausschließliche Darreichung von Fett steigert die Gallenmenge nicht, sondern ruft eine Abnahme derselben im Vergleich mit der Absonderung in nüchternem Zustande hervor.

Auf die Unwirksamkeit von Fett (frische Butter) als Erreger der Gallensekretion weisen auch Prévost und Binet[8]) hin. Umgekehrt nimmt Rosenberg[9]) an, daß Fette die Gallensekretion stärker erregen als Eiweißkörper und Kohlenhydrate. So rief die Einführung von 50—120 g Provenceröl in den Magen eine stärkere Gallenabsonderung hervor als der Genuß von 250—500 g Fleisch oder 125—500 g Reis.

In den Arbeiten Barbéras[10]) finden wir folgende Daten. Bei Nichtvorhandensein von Nahrung im Verdauungskanal erscheint die Gallenausscheidung sehr beständig und gleichförmig. Man muß jedoch in Betracht ziehen, daß noch 10—12 Stunden nach Aufnahme der Nahrung sich gewisse Einflüsse auf die Gallenabsonderung aus dem Verdauungskanal geltend machen können. Wasser, in den nüchternen Magen eingeführt, steigert selbst in großen Mengen die Gallensekretion nicht. Kohlenhydrate (100 g Rohrzucker) erhöhen die Sekretion im Verlaufe von 2—3 Stunden um das Doppelte. Fette (100 g frische Butter) steigern während des gleichen Zeitraumes die Sekretion um das Dreifache. Allmählich abnehmend, hält diese Sekretionssteigerung ca. 18 Stunden an. Den größten Effekt ergeben Eiweißkörper (500 g mageres Pferdefleisch). Im Höchststadium der Sekretion übersteigt die Menge der zur Aus-

[1]) Nasse, H.: Commentatio de bilis quotidie a cane secreta copia et indole. Program, Marburg 1851. Zitiert nach Voit: Zeitschr. f. Biol. Bd. 30, S. 521. 1893—1894.

[2]) Arnold: Zur Physiologie der Galle. Denkschrift für Tiedemann 1854. Zitiert nach Voit: Zeitschr. f. Biol. Bd. 30, S. 521. 1893—1894.

[3]) Kölliker u. Müller: Verhandl. d. Würzburg. phys.-med. Ges. Bd. 5, S. 213. 1858. — Ebenda Bd. 6, S. 465. 1856. Zitiert nach Voit: Zeitschr. f. Biol. Bd. 30. S. 521. 1893 bis 1894.

[4]) Ritter, J. F.: Einige Versuche über die Abhängigkeit der Absonderungsgröße der Galle von der Nahrung. Inaug.-Dissert. Marburg 1862.

[5]) Wolf, A.: Arbeiten des physiologischen Laboratoriums in Warschau 1870, S. 100. Zitiert nach Voit: Zeitschr. f. Biol. Bd. 30, S. 521. 1893—1894.

[6]) Spiro: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. Suppl.-Bd. 50. 1880.

[7]) Voit, C.: Über die Beziehungen der Gallenabsonderung zum Gesamtstoffwechsel im tierischen Organismus. Zeitschr. f. Biol. Bd. 30, S. 521. 1893—1894.

[8]) Prévost, J. E. u. P. Binet: Recherches expérimentales relatives à l'action des médicaments sur la sécrétion biliaire et à leur elimination par cette sécrétion. Rev. med. de la Suisse Romaine Bd. 8, S. 249, 313 u. 368. 1888.

[9]) Rosenberg, S.: Über die cholagoge Wirkung des Olivenöls im Vergleich zu der Wirkung einiger anderer Cholagogen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 46, S. 334. 1890.

[10]) Barbéra, A. G.: Arch. ital. de biol. Bd. 23, S. 165. 1895. — Barbéra, A. G.: Encore sur l'élimination de la bile etc. Ebenda Bd. 31, S. 427. 1899.

scheidung gelangenden Galle die Gallenmenge, die beim Hungerzustand abgesondert wird, um das Fünffache. Jedoch kehrt die Sekretion früher zur Norm zurück als bei Fetten (nach 14 Stunden).

Doyon und Dufour[1]) vermochten bei Einführung von Öl oder einer Mischung von Öl und Galle in den Magen keine Zunahme der Gallensekretion festzustellen. Umgekehrt weist Fleig[2]) (in einem akuten Versuch an einem Hunde) auf eine Sekretionssteigerung nach Einführung von Öl in das Duodenum hin. Die Wirkung ist nicht stark; die Latenzdauer beträgt 5—6 Minuten.

Bei allen erwähnten Versuchen wurden sehr verschiedene Mengen von Nahrungsmitteln verabreicht. Als Okada[3]) Eiweißkörper, Fette und Kohlenhydrate (Fleisch, Butter und Brot) in hinsichtlich des Calorienwertes gleichen Mengen darreichte, sah er eine Zunahme der Sekretion, fand aber sehr geringe Unterschiede in der Gallensekretion im Laufe der ersten 6 bis 7 Stunden nach der Aufnahme der verschiedenen Nahrungsmittel. Bei Genuß von Brot kehrt die Sekretion früher zur Norm zurück als bei Genuß von Fleisch und Butter. (Ein Hund erhielt geringe Mengen Nahrung: 64 g Fleisch = 14 g Butter = 40 g Brot; ein anderer beträchtlichere Mengen: 320 g Fleisch = 68 g Butter = 200 g Brot.) Hinweise auf den Einfluß der Art der Nahrung auf die Gallenabsonderung finden sich bei McMaster, Broun und Rous[4]).

Der stündliche Verlauf der Gallensekretion bei Genuß verschiedener Substanzen.

Heidenhain[5]) kommt, indem er die Ergebnisse der hinsichtlich des Sekretionsverlaufes bei Nahrungsaufnahme zu jener Zeit angestellten Versuche zusammenfaßt, die er auf Grund mannigfacher Erwägungen für nicht völlig ausreichend hält, zu dem Schluß, daß „die Kurve der Absonderungsgeschwindigkeit ein doppeltes Maximum besitzt, zuerst etwa um die 3. bis 5., später um die 13. bis 15. Stunde, während sie zwischen diesen beiden Punkten wieder mehr oder weniger sinkt".

Dastre[6]) gab Hunden mit einer Gallenblasenfistel zweimal am Tage zu fressen, um 12 Uhr mittags und um 6 Uhr abends. Er beobachtete an der Absonderungskurve zwei Höchstpunkte: ein Morgenmaximum (9 Uhr) und ein Abendmaximum (9 oder 11 Uhr). Die Nahrungsaufnahme und die Magenverdauung haben offenbar keinen Einfluß auf den Sekretionsverlauf, da die Kurve 5—6 Stunden nach Einführung der Nahrung anzusteigen beginnt, um nach 10 oder 12 Stunden ihren Höchstpunkt zu erreichen. Dastre nimmt an, daß die Steigerung der sekretorischen Tätigkeit der Leber in Verbindung steht mit dem Aufhören der Aufsaugung der Verdauungsprodukte und einer gewissen Verarbeitung derselben durch die Leber.

Spiro[7]), der dem Tier einmal am Tage zu fressen gab und gewöhnlich zweimal täglich Wasser vorsetzte, erhielt andere Resultate. Im Verlaufe einer fünftägigen Hungerperiode mit Wasser nahm die täglich ausgeschiedene flüssige Galle von 38,5 ccm auf 20,0 ccm ab. Bei überwiegender oder ausschließlicher Fütterung mit Kohlenhydraten näherte sich die Kurve der Gallenabsonderung der entsprechenden bei einem hungernden Tiere beobachteten Sekretionskurve. Jedoch beobachtete Spiro 2 Stunden nach der Nahrungsaufnahme eine gewisse

[1]) Doyon u. Dufour: Contribution à l'étude de la sécrétion biliaire. Arch. de physiol. norm. et pathol. Bd. 9, S. 562. 1897.

[2]) Fleig, C.: Du mode d'action des excitants chimiques des glandes digestives. Arch. internat. de physiol. Bd. 1, S. 286. 1904.

[3]) Okada: Journ. of physiol. Bd. 49, S. 457. 1914—1915.

[4]) McMaster, Broun u. Rous: Journ. of exp. med. Bd. 37, S. 395. 1923.

[5]) Heidenhain: Hermanns Handb. der Physiol. Bd. 5, 1. Teil, S. 253—254. Leipzig 1883.

[6]) Dastre, A.: Recherches sur les variations diurnes de la sécrétion biliaire. Arch. de physiol. norm. et pathol. (5) Bd. 2, S. 800. 1890.

[7]) Spiro: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. Suppl.-Bd., S. 50. 1880.

Erhöhung der Gallenabsonderung. Bei ausschließlicher Fleischfütterung (500 g Fleisch und 300 -400 ccm Wasser) stieg die Kurve der Gallensekretion bereits 1 Stunde nach der Nahrungsaufnahme an, erreichte ihren Höchststand nach 3—5 Stunden und begann nach 10 Stunden abzusinken, um etwa nach 20 Stunden zum ursprünglichen Stand zurückzukehren. Sind die Mengen des täglich genossenen Fleisches jedoch beträchtlich (beispielsweise 1000 g und ca. 700 ccm Wasser), so ändert sich der Verlauf der Kurve insofern, als in der ersten Stunde nach der Nahrungsaufnahme bedeutende Schwankungen in der Sekretion wahrgenommen werden. Nach der Periode der Höchstabsonderung hält sich die Kurve, nachdem sie ein wenig abgesunken ist, lange Zeit (bis 24 Stunden) innerhalb sehr hoher Ziffern. Die Kurve der Gallenabsonderung sinkt in diesen Fällen niemals auf den Stand der Kurve bei Genuß von 500 g Fleisch.

Nachstehende auf Grund der Daten Spiros zusammengestellte Tabelle zeigt die 24stündige Gallenmenge bei Genuß verschiedener Fleischmengen und die mittleren stündlichen in den verschiedenen Zeitabschnitten des Tages und der Nacht sezernierten Gallenmengen.

Menge des um 12 Uhr mittags genossenen Fleisches.	Menge der innerhalb 24 Stunden zur Absonderung gelangten Galle in cc.	Es kommen im Durchschnitt auf je eine Stunde		
		des Nachmittags 12^h m. bis 6^h 30 ab.	der Nacht 6^h 30 ab. bis 8^h 45 m.	des Vormittags 8^h 45 m. bis 12^h m.
Hungertag (Erster Tag)	38,5	1,8	1,5	1,6
125 g Fleisch (4 tägige Periode)	67,0	3,7	2,3	2,2
250 g Fleisch (5 tägige Periode)	80,0	4,0	3,1	2,9
500 g Fleisch (27 tägige Periode)	129,0	4,9	4,3	3,6
ca. 1000 g Fleisch (4 tägige Periode)	136,0	5,1	5,8	6,2

Zusatz von Kohlenhydraten zu Fleisch verändert den Sekretionsverlauf, (Maximum wird jetzt nach 7—8 Stunden erreicht), jedoch erfährt die Gesamtmenge der sezernierten Galle keine Veränderung. Die Voitschen[1]) Kurven des Verlaufes der Gallenabsonderung kommen den Spiro schen Kurven sehr nahe. Zusatz von Fett zu Fleisch ergibt ein geringes anfängliches Ansteigen und bedingt eine gleichmäßige Verteilung der Gallenmenge auf den ganzen Tag.

Bei den Versuchen von Barbéra[2]) und Okada[3]) wurde der dem Versuche vorhergehenden Ernährung der Tiere eine besondere Beachtung geschenkt. Dies gab ihnen die Möglichkeit, den Versuch bei Ruhezustand des Verdauungsapparats zu beginnen. Der Verlauf der Kurve der Gallensekretion ist bei beiden Forschern annähernd der gleiche. Sofort nach Einführung der Nahrung begann die Sekretionskurve zunächst abzusinken, worauf dann ein steiler Anstieg einsetzte, der bei den Barbéra schen Versuchen nach 3—4 Stunden (bei Genuß von Fett nach 5 Stunden) und bei den Versuchen Okadas, der Hunden in kalorischer Hinsicht gleichwertige Mengen Fleisch, Butter oder Brot zu fressen gab, nach 1—2 Stunden sein Maximum erreichte. Auf einige Besonderheiten des Verlaufes der Gallenabsonderung bei Genuß verschiedener Nahrungsmittel bei den Barbéra-schen Versuchen ist bereits oben hingewiesen worden. Die Kurven der Gallensekretion auf Genuß von Fleisch, Butter und Brot bei den Okadaschen Versuchen sind ziemlich gleichartig.

[1]) Voit: Zeitschr. f. Biol. Bd. 30, S. 521. 1893—1894.
[2]) Barbéra: Arch. ital. de biol. Bd. 23, S. 165. 1895 u. Bd. 31, S. 427. 1899.
[3]) Okada: Journ. of physiol. Bd. 49, S. 457. 1914—1915.

Nachstehend aufgeführte Substanzen erhöhen die Gallensekretion bei Einführung in den Magen oder den Zwölffingerdarm.

Galle und gallensaure Salze [Schiff[1]), Socoloff[2]), Rosenkranz[3]), Paschkis[4]), Prévost und Binet[5]), Rosenberg[6]), Stadelmann[7]), Doyon und Dufour[8]), Pfaff und Balk[9]), Fleig[10]), Winogradow[11]) Weinberg[12]), Okada[13]), Foster, Hooper und Whipple[14]), McMaster, Broun und Rous[15]), Brugsch und Horsters[16])].

Säuren: Salzsäure, Milchsäure, Schwefelsäure, Essigsäure u. a. [Rutherford[17]), Fleig[18]), Wertheimer[19]), Falloise[20]), Weinberg[12]), Okada[13]), Jacobson und Gydesen[21])].

Oleinsäure [Clair[22])].

Fette [Rosenberg[6]), Fleig[10]), Weinberg[12]), Okada[13]). Nach Winogradow[11]) ist die Wirkung von Provenceröl als Erreger der Gallensekretion nicht permanent und nur unbedeutend].

Natrium oleinicum [Weinberg[12]), Okada[13]), Winogradow[11]) sind der Ansicht, daß Eunatrol — Oleinsäure mit Natrium oleinicum — eine schwache Wirkung ausübt].

---

[1]) Schiff, M.: Berichte über einige Versuchsreihen usw. I. Gallenbildung, abhängig von der Aufsaugung der Gallenstoffe. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 3, S. 598. 1870.

[2]) Socoloff, N.: Ein Beitrag zur Kenntnis der Lebersekretion. Pflugers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 11, S. 166. 1875.

[3]) Rosenkranz: Über das Schicksal und die Bedeutung einiger Gallenbestandteile. Würzburger Verhandl. N. F. Bd. 13, S. 218. 1879.

[4]) Paschkis, H.: Über Cholagoge. Wien. med. Jahrb. 1884, S. 159.

[5]) Prévost, J. L. u. P. Binet: Recherches expérimentales relatives à l'action des médicaments sur la sécrétion biliaire et a leur élimination par cette sécrétion. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 106, S. 1690. 1880.

[6]) Rosenberg: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 46, S. 334. 1890.

[7]) Stadelmann, E.: Über den Kreislauf der Galle im Organismus. Zeitschr. f. Biol. Bd. 34, S. 1. 1896.

[8]) Doyon u. Dufour: Arch. de physiol. norm. et pathol. (5) Bd. 9, S. 562. 1897.

[9]) Pfaff, A. u. A. W. Balk: An experimental investigation of some of the conditions influencing the secretion and composition of human bile. Journ. of exp. med. Bd. 5, S. 2. 1897.

[10]) Fleig, G.: Arch. internat. de physiol. Bd. 1, S. 286. 1904.

[11]) Winogradow, A. P.: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung einiger Medikamente auf die Gallensekretion. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1908, S. 313.

[12]) Weinberg, W. W.: Die normalen Erreger der Gallensekretion. [Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffwechsels Bd. 6, S. 7. 1911.

[13]) Okada: Journ. of physiol. Bd. 49, S. 457. 1914—1915.

[14]) Foster, M. G., Hooper, G. W. u. G. H. Whipple: The metabolism of bile acids. III. Administration by stomach of bile, bile acids, taurine, and cholic acid to show the influence upon bile acid elimination. Journ. of biol. chem. Bd. 38, S. 379. 1819.

[15]) McMaster, Broun u. Rous: Journ. of exp. med. Bd. 37, S. 394. 1923.

[16]) Brugsch u. Horsters: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 38, S. 367. 1923.

[17]) Rutherford, W.: On the physiological actions of drugs on the secretion of bile. Transact. of the roy. soc. of Edinburgh Bd. 29, S. 133. 1880. (Rutherford injizierte in den Darm eines Hundes 20 Minims einer Mischung aus 3 ccm Salpeter- und 4 ccm Schwefelsäure in 25 ccm Wasser.)

[18]) Fleig: Reflex de l'acide sur la sécrétion biliaire. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 55, S. 353. 1903; Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 136, S. 701. 1903; Arch. internat. de physiol. Bd. 1, S. 286. 1904.

[19]) Wertheimer: De l'action des acides et du chloral sur la sécrétion biliaire. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 55, S. 286. 1903.

[20]) Falloise, A.: Action de l'acide hydrochlorique introduit dans l'intestin sur la sécrétion biliaire. Acad. roy. de Belg. (Classes des sciences) 1903, S. 757.

[21]) Jacobson, C. u. C. Gydesen: The function of the gall bladder in biliary flow. Arch. of surg. Bd. 5, S. 374. 1922.

[22]) Clair, J.: Essai expérimentale et clinique sur l'action cholagogue de l'acide oléique. Thèse de Lyon 1911.

Albumosen und Peptone [Prévost und Binet[1]), Fleig[2]), Weinberg[3]), Okada[4]), Jacobson und Gydesen[5])].

Fleisch bzw. Liebigs Fleischextrakt [Fleig[2]), Jacobson und Gydesen[5]); Okada[4]) nimmt an, daß die sekretorische Wirkung von Liebigs Fleischextrakt zum Teil auf die Säure des Magensaftes zurückzuführen ist].

Alanin [Lussana[6])].

Hartgesottene Eidotter und rohes Eiweiß, wenn es der Verdauung im Magen ausgesetzt wurde [Okada[4])].

Alle in dieser Tabelle angeführten Substanzen regen nach Okada die Sekretion einer dünnflüssigeren Galle an, als der, welche spontan sezerniert wird. Eine Ausnahme bilden Galle und gallensaure Salze, unter deren Einfluß eine hellere, doch einen größeren Gehalt an festen Bestandteilen aufweisende Galle ausgeschieden wird.

Nachstehende Substanzen erwiesen sich als Erreger der Gallensekretion unwirksam.

Rohes Eiweiß, wenn es nicht der Verdauung im Magen ausgesetzt wurde [Weinberg[3]), Okada[4])].

Wasser [Barbéra[7]), Okada[4]), Brugsch und Horsters[8]), Gundermann[9]) — beim Menschen].

0,9proz. Kochsalzlösung [Weinberg[3])].

Lösliche Stärke, Trauben- und Rohrzucker [Weinberg[3]), Okada[4])], und nur eine äußerst unbedeutende Sekretionssteigerung bei gebackener Stärke [Okada[4])].

Natrium bicarbonicum [Rutherford[10]), Doyon und Dufour[11]), Weinberg[3], Okada[4])]. Nach Doyon und Dufour (l. c.) nimmt die Gallensekretion unter dem Einfluß von Soda nicht zu, doch verringert sich scheinbar die Absonderung der Gallensalze. Prévost und Binet[1]) sind indes der Meinung, daß Natrium bicarbonicum eine schwache sekretorische Wirkung hat.

0,4proz. Natronlauge [Jacobson und Gydesen[5])].

5 und 10% Glycerin [Doyon und Dufour[11]), Weinberg[3])].

Der Einfluß der verschiedenen Medikamente, Mineralwasser und Gifte auf die Gallensekretion kann in dieser Arbeit keiner näheren Betrachtung unterzogen werden.

Veränderung der Zusammensetzung der ausgeschiedenen Galle bei Genuß verschiedener Substanzen.

Wie wir gesehen haben, erhöhen die Nahrungsmittel und die verschiedenen im Verdauungskanal vorhandenen chemischen Agenzien in verschiedenem Maße die spontane Gallensekretion. Verändert sich nun hierbei die Zusammensetzung der Galle und eventuell wie?

[1]) Prévost u. Binet: Rév. med. de la Suisse Rom. Bd. 8, S. 249, 313 u. 368. 1888.
[2]) Fleig: Arch. internat. de physiol. Bd. 1, S. 286. 1904.
[3]) Weinberg: Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. des Stoffwechsels Bd. 6, S. 7. 1911.
[4]) Okada: Journ. of physiol. Bd. 49, S. 457. 1914—1915.
[5]) Jacobson u. Gydesen: Arch. of surg. Bd. 5, S. 374. 1922.
[6]) Lussana, F.: Influenza dell'alanine sopra la secrezione biliare. Bull. de la soc. méd. Bd. 84, S. 557. 1915.
[7]) Barbéra: Arch. ital. de biol. Bd. 31, S. 426. 1899.
[8]) Brugsch u. Horsters: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 38, S. 367. 1923.
[9]) Gundermann: Zur Pathologie der menschlichen Gallensekretion, zugleich ein Beitrag zur Polycholie. Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. 128, S. 1. 1923.
[10]) Rutherford: Proc. of the roy. soc. of Edinburgh Bd. 29, S. 133. 1880.
[11]) Doyon u. Dufour: Arch. de physiol. norm. et pathol. (5) Bd. 9, S. 562. 1897.

Die Galle enthält folgende Substanzen: gallensaure Salze, Gallenfarbstoffe, Cholesterin, Mucin, gepaarte Schwefelsäuren, gepaarte Glucuronsäuren, Fette, Seifen, Spuren von Harnstoff, Lecithin und Mineralstoffe: hauptsächlich Chloride, daneben auch Phosphate des Calciums, Magnesiums und Eisen, fernerhin Spuren von Kupfer.

In vielen Arbeiten wurde nur der Prozentgehalt an festen Substanzen in der Galle bestimmt, in anderen außerdem der Schwefel- und Stickstoffgehalt. Neben dem Schwefel- und dem Stickstoffgehalt wurde auch der Gehalt an Gallensäuren in der Galle ermittelt. Endlich liegen Untersuchungen vor, bei denen außer diesen Bestimmungen quantitative Analysen des Gehalts an Gallensäuren, Pigmenten, Eisen und anderen Substanzen in der Galle vorgenommen wurden.

In der Galle des Hundes und Schafes ist keine Glykocholsäure, sondern nur Taurocholsäure enthalten; in der Schweinegalle findet sich hauptsächlich Glykocholsäure, und die menschliche Galle weist annähernd gleichen Gehalt an beiden Säuren auf[1]).

Ein das Verständnis der sekretorischen Funktion der Leberzellen außerordentlich komplizierender Umstand ist der *enterohepatische Kreislauf der Galle*. Die in den Zwölffingerdarm abgeflossene Galle wird hier und im Dünndarm resorbiert. Ihre Bestandteile — die gallensauren Salze und Pigmente — werden mit den folgenden Gallenportionen erneut ausgeschieden — eine Erscheinung, die sich hinsichtlich der anderen Verdauungssäfte nicht feststellen läßt.

Daher entsprechen, wenn die gesamte Galle des Tieres nach außen abgeleitet wird, die Versuchsergebnisse hinsichtlich der Quantität und Qualität der Galle nicht den normalen Verhältnissen. Wird nur ein Teil der Galle (wie beispielsweise bei der „amphibolen Fistel" nach Schiff) nach außen abgeleitet, so sind die Ergebnisse äußerst unbestimmt, da niemals feststeht, welcher Teil der Galle durch den D. choledochus in den Darm gelangt und welcher Teil durch die Gallenblasenfistel nach außen abgeflossen ist. Wie wir weiter unten sehen werden, spielen die Gallengänge eine aktive Rolle und leiten unter dem Einfluß der verschiedenen Erreger die Galle bald in das Duodenum, bald in die Gallenblase [Volborth[2])].

Schon Bidder und Schmidt[3]) haben festgestellt, daß sowohl die Menge der Galle als auch ihr Trockengehalt im Verlaufe eines akuten Versuches abnimmt. Schiff[4]) konstatierte eine gallentreibende Wirkung der Galle und der gallensauren Salze: bei ihrer Einführung in den Darm steigt nicht nur die Sekretion, sondern auch der Prozentgehalt an festen Substanzen in der Galle. Eine Ableitung der Galle durch die Fistel nach außen setzt die Gallensekretion beträchtlich herab [Baldi[5])]. Stadelmann[6]) beobachtete bei Hunden eine Zunahme des Gehalts an Gallensäure in der Galle bei Fütterung der Tiere mit gallensauren Salzen. Er ebenso wir Weiss[7]) fanden bei Fütterung eines Hundes mit Glykolsäure in der Galle, die ursprünglich nur Taurocholsäure enthielt, auch Glykocholsäure. Sich selbst überlassene Tiere mit einer Gallenblasenfistel lecken gewöhnlich die aus der Fistel abfließende Galle auf, wenn sie nicht während des Versuches gesammelt

[1]) Vgl. die Darstellung der Methoden der Bestimmung der Gallensäuren und die eigene Methode der Forscher bei M. G. Foster und C. W. Hooper. The metabolism of bile acids. I. A quantitative method for analysis of bile acids in dog's bile. Journ. of biol. chem. Bd. 38, S. 355. 1919 sowie ferner die Modifikation dieser Methode bei Schmidt und Dart: Ebenda Bd. 45, S. 415.

[2]) Volborth, G.: Données nouvelles concernant l'éculement de la bile dans le duodenum. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 78, S. 293. 1915. — Volborth, G.: On the method of investigation of the secretion of bile and its discharge into the intestine. Journ. Russe de physiol. Bd. 1, S. 63. 1917.

[3]) Bidder u. Schmidt: Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. Mitau u. Leipzig 1852.

[4]) Schiff: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 3, S. 598. 1870.

[5]) Baldi, D.: Recherches expérimentales sur la marche de la sécrétion biliaire. Arch. ital. de biol. Bd. 3, S. 395. 1883.

[6]) Stadelmann: Zeitschr. f. Biol. Bd. 34, S. 1. 1896.

[7]) Weiss, A.: Ce que devient de la bile dans le canal digestif. Bull. de la soc. imper. de nat. de Moscou Bd. 59, S. 22. 1884 u. Zentralbl. f. Med. Wissensch. 1885, S. 121.

wird. Stadelmann[1]) ist der Ansicht, daß es — sofern die Versuche Anspruch auf Genauigkeit erheben wollen — unbedingt erforderlich ist, diese durch die Tiere selbst verursachte Galleneinführung in den Verdauungskanal zu verhüten (Maulkorb). Bei seinen Versuchen verringerte die Verhinderung einer solchen Aufnahme der Galle in den Verdauungskanal die Absonderung der Gallensäuren um $^1/_3$. Foster, Hooper und Whipple[2]) stimmen dem jedoch nicht zu. Bei ihren Versuchen (die Galle wurde nur im Verlauf von 6 Stunden gesammelt) hatte die Verhütung des Hineingelangens der Galle in den Verdauungskanal keinerlei Einfluß auf den Abfluß der Gallensäuren. Nach Wertheimer[3]) hat die Einspritzung von Hammelgalle in die Mesenterialvene eines Hundes trotz Unterbindung aller Leberarterien ein Auftreten dieser Galle in der Galle des Hundes zur Folge. Bei Einführung von Schweinegalle, die mit $BaCl_2$ einen Niederschlag liefert (die Galle eines Hundes tut dies nicht), in das Duodenum eines Hundes kann man einen solchen Niederschlag auch in der Hundegalle erhalten [Wertheimer[4])]. Dies trat auch ein, nachdem sämtliche Äste der A. hepatica durchschnitten waren.

In den Organismus eingeführte gallensaure Salze werden jedoch nicht nur mit der Galle ausgeschieden, sie regen scheinbar den Prozeß der Gallenbildung selbst an. So betrug bei einer Patientin von Pfaff und Balch[5]) mit einer Gallenblasenfistel nach Cholecystostomie die durchschnittliche 24stündige Gallenmenge etwa 500 ccm mit 6,57% Gehalt an gallensauren Salzen. 10 g Ochsengalle steigerte die Sekretion bis 770 ccm und erhöhte den Gehalt an gallensauren Salzen bis auf 20,91%.

Ein Hund von Doyon zund Dufourt[6]) sezernierte bei Genuß von 500 g Pferdefleisch im Laufe von 15 Stunden 115 ccm Galle mit einem Gehalt von 1,86 g gallensauren Salzen und Seifen. Bei Zusatz von 100 ccm Galle, die 1,53 g Salze und Seifen enthielt, zur gleichen Menge Pferdefleisch gelangte während des gleichen Zeitraumes 180 ccm Galle zur Ausscheidung. Sie enthielt nicht 3,39 g Gallensäuresalze und Seifen (1,86 g unter dem Einfluß des Fleischgenusses und 1,53 g aus der Galle), wie man hätte erwarten können, wenn es sich lediglich um Exkretion gehandelt hätte, sondern 4,33 g.

von Bergmann[7]) beobachtete, daß der Schwefelgehalt in der Galle eines Hundes zunahm, wenn ihm Natriumcholat gereicht wurde, und Goodmann[8]) nahm eine Erhöhung der Gallensekretion und des Gehalts an Cholsäure in der Galle wahr, wenn einem Hunde im Gewicht von 4,5 kg 0,6 g Cholsäure gegeben wurde.

Nach Foster, Hooper und Whipple[9]) gelangen bei Einführung von mäßigen Gallenmengen in den Magen eines Hundes (weniger als 1,8 g Taurocholsäure)

[1]) Stadelmann: Zeitschr. f. Biol. Bd. 34, S. 1. 1896.

[2]) Foster, M. G., C. W. Hooper u. G. H. Whipple: The metabolism of bile acids. V. Control of bile ingestion and food factors. Journ. of biol. chem. Bd. 38, S. 413. 1919.

[3]) Wertheimer, E.: Sur la circulation entérohepatique de la bile. Arch. de physiol. (5) Bd. 4, S. 577. 1892.

[4]) Wertheimer, E.: Sur la circulation entérohepatique des acides biliaires. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 174, S. 564. 1922.

[5]) Pfaff u. Balch: Journ. of exp. med. Bd. 5, S. 2. 1897.

[6]) Doyon u. Dufourt: Contribution à l'étude de la sécrétion biliaire. Arch. de physiol. norm. et pathol. (5) Bd. 9, S. 562. 1897.

[7]) Bergmann, G. v.: Die Überführung von Cystin in Taurin im tierischen Organismus. Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 4, S. 192. 1904.

[8]) Goodmann, E. H.: Über den Einfluß der Nahrung auf die Ausscheidung von Gallensäuren und Cholesterin durch die Galle. Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 9, S. 91. 1907.

[9]) Foster, M. G., C. W. Hooper u. G. H. Whipple: The metabolism of bile acids. III. Administration by stomach of bile, bile acids, taurine and cholic acid to show the influence upon bile acid elimination. Journ. of biol. chem. Bd. 38, S. 379. 1919.

bereits innerhalb der ersten 4 Stunden mit der Galle etwa 90% der eingeführten Taurocholsäure zur Ausscheidung. Die Ausscheidung größerer Mengen (8,0 bis 11,0 g Taurocholsäure) kann sich mehrere Stunden ja Tage hinziehen. Sowohl Taurocholsäure und taurocholsaures Natrium als auch Cholsäure erhöhen die Gallensekretion.

Whipple[1]) nimmt an, daß die einem Hunde per os eingeführte Gallensäure rasch und quantitativ mit der Fistelgalle ausgeschieden wird. So gelangt beispielsweise 1 g gallensaures Salz mit der Galle im Verlaufe von 6 Stunden vollständig zur Ausscheidung.

In den Arbeiten von Neubauer[2]) finden sich Daten hinsichtlich des Einflusses einer intravenösen Injektion von Galle, von Natriumsalzen der Cholsäure und der Glyko- und Taurocholsäure, des Äthylesters und der Mylius'schen Jodverbindung der Cholsäure, der Dehydrocholsäure und der Dehydrodesoxycholsäure auf die Sekretion und die Zusammensetzung der Galle beim Kaninchen in akuten Versuchen.

Brugsch und Horsters[3]) sehen eine neue Bestätigung des Vorhandenseins eines enterohepatischen Kreislaufes der Gallensäuren in ihren Versuchen mit Einführung von Desoxycholsäure (1 g) per os bei einem Hunde. Die Gallensäuren und besonders die Desoxycholsäure stellen stark oberflächenaktive Körper dar. Die Einführung von Desoxycholsäure bei einem Hunde setzt die Oberflächenspannung der Galle herab.

Somit steht zweifelsfrei fest, daß *die Gallensäuren der sich in den Zwölffingerdarm ergießenden Galle im Darm aufgesaugt, mit dem Blute der Leber zugetragen und erneut mit der Galle ausgeschieden werden.*

Bis in die letzte Zeit wurde angenommen, daß ebenso wie ein enterohepatischer Kreislauf der Gallensäure auch ein *enterohepatischer Kreislauf der Gallenfarbstoffe* besteht.

Tarchanoff[4]) beobachtete, indem er Hunden Hämoglobin und Bilirubin ins Blut einführte, eine Zunahme der Gallenfarbstoffe in der aus einer Gallenblasenfistel entnommenen Galle. Diese Daten wurden von Stadelmann[5]) bestätigt. Baldi[6]) wies darauf hin, daß die Galle eines Hundes mit einer Gallenfistel, nachdem man dem Tier grüne Ochsengalle (infolge des Gehaltes an Biliverdin) gereicht hatte, anstatt der braunen Färbung eine grüne annahm. Wertheimer[7]) spritzte einem Hunde Schafgalle ins Blut ein. Die aus der Fistel abfließende Galle ergab ein für Schafgalle charakteristisches Cholehämatinspektrum. Bei Einführung von Chlorophyll (eines alkalischen Phyllocyanates) in das Blut eines Hundes stellte Wertheimer[8]) fest, daß es reichlich in die Galle, doch nicht in den Harn übertritt.

Stadelmann[9]) weist darauf hin, daß, wenn man Hunden mit einer Gallenfistel nicht gestattet, ihre eigene im Laufe von 12 Stunden zur Absonderung gelangende Galle aufzulecken, innerhalb der folgenden 12 Stunden der Gehalt

[1]) Whipple, G. H.: The origin and significance of the constituents of the bile. Physiol. review Bd. 2, S. 440—459. 1922.

[2]) Neubauer, E.: Beiträge zur Kenntnis der Gallensekretion. I. Mitt. Biochem. Zeitschr. Bd. 109, S. 82. 1920. II. Mitt. ebenda Bd. 130, S. 556. 1922. III. Mitt. ebenda Bd. 146, S. 480. 1924. Siehe auch Paul, J.: Physiologische Wirkung neuer Gallensäuren. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 30, S. 423. 1922.

[3]) Brugsch u. Horsters: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 38, S. 367. 1923.

[4]) Tarchanoff, J.: Über die Bildung von Gallenpigmenten aus Blutfarbstoff im Tierkörper. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 9, S. 53. 1874. — Tarchanoff, J.: Zur Kenntnis der Gallenfarbstoffbildung. Ebenda Bd. 9, S. 329. 1874.

[5]) Stadelmann, E.: Der Ikterus. Stuttgart 1891.

[6]) Baldi: Arch. ital. de physiol. Bd. 3, S. 389. 1883.

[7]) Wertheimer, E.: Expérience montrant que le foie rejette la bile introduit dans le sang. Arch. de physiol. norm. et pathol. (5) Bd. 3, S. 724. 1891.

[8]) Wertheimer, E.: Elimination de la matière colorante verte par des végétaux (chlorophyle) par le foie. Arch. de physiol. norm. et pathol. Bd. 4, S. 577. 1893.

[9]) Stadelmann: Zeitschr. f. Biol. Bd. 34, S. 1. 1896.

an Pigmenten in der Galle etwas geringer ist als in dem Falle, wo man es den Hunden nicht verwehrt, dies zu tun.

Whipple und Hooper[1]) nehmen an, daß eine *intravenöse Injektion von Hämoglobin* bei Hunden keine gleichmäßige und permanente Erhöhung des Abflusses der Gallenpigmente mit der Galle ergibt. Eine solche Ausscheidung von Pigmenten könnte möglicherweise quantitativ vor sich gehen, doch ist dies nach den Versuchen dieser Autoren durchaus nicht der Fall.

Indes erheben Whipple und Hooper[2]) entschiedene Einwendungen gegen einen enterohepatischen Kreislauf der Gallenfarbstoffe. Sie sind der Auffassung, daß die Menge der Gallenpigmente in der Galle von Hunden mit einer Gallenblasenfistel *weder bei Fütterung mit frischem oder abgekochtem Blut noch mit Gallenpigmenten noch mit Produkten der Blutverdauung* zunimmt. Ihrer Ansicht nach sind keinerlei Beweise dafür vorhanden, daß die Gallenpigmente oder Stercobilin aus dem Darmkanal zur Aufsaugung kommen.

Die Befunde von Whipple und Hooper stießen auf Widerspruch bei Broun, McMaster und Rous[3]). Whipple und Hooper beobachteten ihre Hunde nur 8 Stunden lang, und während dieser Zeit vermochten sie in der Tat nicht, eine Aufsaugung der per os verabreichten Gallenpigmente festzustellen.

Broun, McMaster und Rous sammelten während 24 Stunden die gesamte Galle in sterilem Zustande. Fütterung der Hunde mit Galle ergab in der Regel eine deutliche Erhöhung des Gehalts an Bilirubin in der 24stündigen Galle. Fütterung der Hunde mit grüner Galle oder mit Leber von Pflanzenfressern hatte die Veränderung der gelbbraunen Färbung der Hundegalle in eine grüne zur Folge. Bei Einführung von Cholohämatin enthaltender Schafgalle per os zeigte sich Cholohämatin in der Galle der Hunde.

Für einen enterohepatischen Kreislauf der Gallenpigmente spricht auch das Schicksal des Bilirubins [Fischler[4])]: „Erguß desselben mit der Galle in den Darm, seine Umwandlung namentlich im Dickdarm in Urobilin und Urobilinogen teilweise Resorption beider Stoffe im Darm und Transport mit dem Blutstrom in die Leber, teilweise Abscheidung mit den Faeces als Stercobilin. Der resorbierte Anteil wird durch die Tätigkeit der Leber, wenn sie normal ist, nahezu quantitativ festgehalten, muß aber auch eine Veränderung erfahren (Zerstörung, Umwandlung in Bilirubin?), ein anderer Teil wird wieder mit der Galle in den Darm unverändert ausgeschieden."

Alle diese Tatsachen deuten in höchst überzeugender Weise darauf hin, daß wir es sowohl mit einer Aufsaugung als auch mit einem enterohepatischen Kreislauf der Gallenpigmente zu tun haben.

Fischler[5]) nimmt an, daß die Gallenfarbstoffbildung eine unmittelbare und spezifische Funktion der Leberzellen selbst und nicht des Reticulo-Endothelapparats ist.

Das Schicksal der übrigen Gallenbestandteile — außer den Gallensäuren und Pigmenten — ist äußerst unklar [vgl. obenerwähnte Übersicht bei Whipple[6])].

[1]) Whipple, G. H. u. C. W. Hooper: Bile pigment metabolism. VII. Bile pigment output influenced by haemoglobin injections, anemia and blood regeneration. Americ. journ. of physiol. Bd. 43, S. 258. 1917. VIII. Bile pigment output influenced by haemoglobin injections, splenectomy and anemia. Ebenda Bd. 43, S. 275. 1917.

[2]) Whipple, G. H. u. C. W. Hooper: Bile pigments metabolism. III—V. Americ. journ. of physiol. Bd. 42, S. 256, 264, 280. 1917.

[3]) Broun, G. O., Ph. D. McMaster u. P. Rous: Studies on the total bile. IV. Enterohepatic circulation of bile pigment. Journ. of exp. med. Bd. 37, S. 699. 1923.

[4]) Fischler, F.: Physiologie und Pathologie der Leber. 2. Aufl., S. 216. Berlin 1925.

[5]) Fischler, F.: Physiologie und Pathologie der Leber. 2. Aufl., S. 203—212. Berlin 1925. Vgl. hier die nähere Betrachtung der Arbeiten von McNee, Lepehne u. a.

[6]) Whipple: Physiol. review Bd. 2, S. 440. 1922.

Trotz der chemischen Verwandtschaft zwischen Gallensäuren und Cholesterin verlaufen der Gallensäurenstoffwechsel und der Cholesterinstoffwechsel unabhängig voneinander [Thannhauser, v. Miller, Schaber und Moncorps[1])]. Cholesterin gelangt scheinbar nicht im Körper zur Bildung, sondern wird mit der Nahrung eingeführt. Es wird mit der Galle ausgeschieden [Pribram[2]), Thannhauser[3])].

Wir kommen zu der obengestellten Frage zurück: *Verändert sich die Zusammensetzung der Galle bei Einführung von Nahrungsmitteln ihren Komponenten oder den Produkten ihrer Umwandlung in den Verdauungskanal?*

Wir müssen offen sagen, daß die Daten hinsichtlich der Veränderung der Zusammensetzung der während der Verdauung zur Absonderung gelangenden Galle äußerst unbefriedigend sind und den entsprechenden Daten für die anderen Verdauungsdrüsen in keiner Weise an die Seite gestellt werden können.

Die grundlegenden Tatsachen sind folgende: Aus einer näheren Betrachtung des damals vorhandenen experimentellen Materials gewann Heidenhain[4]) den Eindruck, daß die Zusammensetzung der Galle unter den verschiedenen Umständen sehr beträchtlich schwankt. Jedoch wies er auf eine Abweichung in der Sekretion von Wasser und festen Bestandteilen der Galle hin, nämlich daß „1. während der Verdauung mit der Sekretionsgeschwindigkeit in der Regel auch der Prozentgehalt der Trockensubstanz steigt, also die Absonderung der festen Teile schneller wächst als die des Wassers; 2. bei längerer Nahrungsentziehung (über 24 Stunden) der Trockengehalt ebenfalls meist in die Höhe geht, weil die Absonderung des Wassers schneller sinkt als die der festen Bestandteile".

Spiro[5]) hat gezeigt, daß der Prozentgehalt der festen Galle an Schwefel bzw. Taurocholsäure beim Hunde „keinerlei Beziehung zu der Art und Menge der gereichten Nahrung hat". Schwefel wird mit der Galle auch dann ausgeschieden, wenn das Tier hungert. Die Menge des Schwefels nimmt bei Wiederaufnahme der Ernährung des Tieres zu. Fütterung mit Kohlenhydraten erhöht den Schwefelgehalt der Galle nicht, ja vermindert ihn sogar. Die gleichen Beziehungen stellte Spiro[5]) auch in bezug auf den Stickstoffgehalt des schwefelfreien Gallenrückstandes fest. Gleich Kunkel[6]) nimmt Spiro an, daß der Schwefelgehalt der Galle nicht in dem Maße steigt (10 mal weniger) wie derjenige der Nahrung oder des Harnes. Auch macht der Stickstoff der Galle nur 2,2 bis 6,5% des Harnstickstoffs aus.

Auch Voit[7]) ist der Meinung, daß der Schwefelgehalt der Galle trotz der verschiedenen Ernährung so unbedeutend schwankt, daß die Art der Nahrung keinen erheblichen Einfluß auf die Zusammensetzung dieses Sekretes haben kann.

Bei den Okadaschen[8]) Versuchen ist sowohl bei Genuß verschiedener Nahrungsmittel als auch bei Einführung verschiedenartiger Erreger der Gallensekretion die ausgeschiedene Galle weniger reich an festen Bestandteilen als im nüchternen Zustande. Eine Ausnahme bildete die bei Einführung von Galle oder

[1]) Thannhauser, S. J., P. v. Miller, H. Schaber u. C. Moncorps: Über den Cholesterinwechsel und seine Beziehung zur Gallensäureausscheidung. Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. Bd. 34, S. 68. 1922.

[2]) Pribram, A.: Der heutige Stand unserer Kenntnisse über die Bedeutung des Cholesterins. Med. Klinik Bd. 10, S. 1195. 1914 (Literatur).

[3]) Thannhauser, S. J.: Über den Cholesterinstoffwechsel. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 141, S. 290. 1922.

[4]) Heidenhain: Hermanns Handb. der Physiologie. Bd. 5, 1. Teil, S. 256. 1883.

[5]) Spiro: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. Suppl.-Bd., S. 50. 1880.

[6]) Kunkel, A.: Über den Stoffwechsel des Schwefels im Säugetierkörper. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 14, S. 344. 1880. Siehe auch Ber. d. kgl. sächs. Ges. d. Wiss. 1875, S. 232. — Kunkel, A.: Untersuchungen über den Stoffwechsel in der Leber. Würzburg 1875.

[7]) Voit: Zeitschr. f. Biol. Bd. 30, S. 522. 1893—1894.

[8]) Okada: Journ. of physiol. Bd. 49, S. 481. 1914—1915.

gallensauren Salzen in den Magen des Tieres zur Absonderung gelangende Galle. Die hierbei ausgeschiedene Galle war heller, wies jedoch einen größeren Gehalt an festen Substanzen auf.

Uns stehen folgende Daten hinsichtlich des Einflusses der Nahrungsmittel auf die Sekretion der einzelnen Gallenbestandteile zur Verfügung.

Der Einfluß der Nahrungsmittel auf die Gallensäuresekretion.

Foster, Hooper und Whipple[1]) unterscheiden im Gallensäurenstoffwechsel zwei Faktoren: einen *endogenen* und einen *exogenen*.

Das Vorhandensein eines *endogenen Faktors* ergibt sich daraus, daß bei Hunden wärend des Hungerns (10—11 Tage) die Ausscheidung von Taurocholsäure, wenn auch in vermindertem Umfange, fortdauert. Wird jedoch bei einem solchen Tiere während des Hungerns täglich Zucker (beispielsweise 75 g Rohrzucker und 50 g Traubenzucker durch eine Magensonde) eingeführt, so nimmt die Menge der ausgeschiedenen Taurocholsäure ab (z. B. bei Hungern ohne Zucker im Durchschnitt 419 mg Taurocholsäure im Verlauf von 6 Stunden, bei Hunger mit Zucker durchschnittlich 295 mg bei ein und demselben Hunde. Tab. XXXI und XXXII von Foster, Hooper und Whipple). Dieses Absinken der Ausscheidung der Taurocholsäure geht parallel mit einer Abnahme des Harnstickstoffs unter den gleichen Bedingungen — ein Umstand, der auf die Wechselbeziehungen zwischen dem Eiweißstoffwechsel und dem Gallensäurestoffwechsel hinweist.

Unter dem *exogenen Faktor des Stoffwechsels der Gallensäuren* verstehen Foster, Hooper und Whipple[2]) die Absonderung der Gallensäuren unter dem Einfluß verschiedener von außen und vor allem aus dem Verdauungskanal einwirkender Agenzien.

Sie nehmen an, daß bei gemischter Nahrung die Exkretion der gallensauren Salze von einem Tag zum andern großen Schwankungen unterworfen ist. (Leider war die „gemischte Nahrung", die sie ihren Hunden reichten, nicht genau definiert und von einer Zusammensetzung, die sich vermutlich von Tag zu Tag änderte: Fleisch, Knochen, Brot, Kartoffeln, Reis, Suppe usw. enthaltende Küchenabfälle.) Den stärksten Erreger der Gallensäuresekretion stellt *Fleisch* dar. Die größte Gallensäureausscheidung erhält man bei Fütterung mit reinem Fleisch. Kohlenhydrate besitzen diese erregende Eigenschaft nicht.

Die Bildung der Gallensäure hängt wenigstens zum Teil von der Leberfunktion ab. Ein Hund mit einer Gallenblasen- und einer Eckschen Fistel sonderte weniger als die Hälfte der normalen Gallensäuremenge ab, obwohl er auf dieselbe Diät gesetzt war wie der Kontrollhund[3]).

Der Einfluß der Nahrungsmittel auf die Sekretion der Gallenpigmente.

Bei gleichartiger Ernährung der Tiere ändert sich die Ausscheidung der Gallenpigmente von einem Tag zum andern ziemlich wenig, wenn auch natürlich sowohl individuelle als auch stündliche Schwankungen bei ein und demselben Tiere vorhanden sind. Die durchschnittliche Bilirubinmenge per Kilogramm Körpergewicht des Hundes innerhalb von 24 Stunden beträgt: nach Stadelmann[4])

[1]) Foster, M. G., C. W. Hooper u. G. H. Whipple: The metabolism of bile acids. IV. Endogenous and exogenous factors. Journ. of biol. chem. Bd. 38, S. 393. 1919.

[2]) Foster, Hooper u. Whipple: Journ. of biol. chem. Bd. 38, S. 393. 1919. — Foster, Hooper u. Whipple: The metabolism of bile acid. II. Normal fluctuations in healthy bile fistula dogs. Ebenda Bd. 38, S. 367. 1919.

[3]) Foster, Hooper u. Whipple: Journ. of biol. chem. Bd. 38, S. 393. 1919.

[4]) Stadelmann, E.: Der Ikterus und seine verschiedenen Formen. Nebst Beiträgen zur Physiologie und Pathologie der Gallensekretion. Stuttgart 1891.

6—7 mg (von 4,2—10,2 mg), nach Hooper und Whipple[1]) 9 mg, nach McMaster, Broun und Rous[2]) 7,4 mg (von 5,2—11 mg). Die letzteren Forscher wiesen auf einen Parallelismus zwischen den Schwankungen des Prozentgehalts an Hämoglobin und des ausgeschiedenen Bilirubins hin. Körperliche Bewegung des Tieres (4—5 Stunden) ändert nicht die in 24 Stunden sezernierte Gallenmenge, hat jedoch eine Zunahme des Gehalts an Bilirubin in der Galle und ein Sinken des Prozentgehaltes an Hämoglobin zur Folge. Dies steht im Einklang mit den Befunden Brouns[3]), der festgestellt hat, daß energische körperliche Bewegungen des Tieres die Zerstörung des Blutes erhöhen.

Im Gegensatz zu dem sehr konstanten Bilirubingehalt der Galle unter normalen Bedingungen ist die Menge der ausgeschiedenen Galle beträchtlichen Schwankungen unterworfen. In Anbetracht dessen sind die Gallenmengen ziemlich genau umgekehrt proportional dem Bilirubingehalt der Galle [McMaster, Broun und Rous[4])].

Somit läßt sich auf Grund dieser und der oben angeführten Daten (s. enterohepatischen Kreislauf der Gallenpigmente) *eine Abhängigkeit zwischen dem Farbstoff des Blutes und dem Farbstoff der Galle feststellen.* (Bei Hunden mit einer vollkommenen Gallenfistel kann, wenn das Auflecken der Galle verhütet wird, von einer Rückresorption der Gallenpigmente aus dem Darmkanal keine Rede sein.)

Whipple und Hooper[5]) haben den Satz aufgestellt, daß Veränderungen in der Ernährungsweise den Abfluß der Gallenpigmente verändern können. Bei gemischter Nahrung ist der Pigmentgehalt der Galle ein mittlerer, bei Fleischnahrung sinkt er, und bei Ernährung mit Kohlenhydraten steigt er auffallend an (von 30 bis 100%). In gleichem Sinne wirkt auch eine intravenöse Injektion von Dextrose. Rous, Broun und McMaster[6]) wiederholten die Versuche von Whipple und Hooper mit dem Unterschiede, daß sie die Galle nicht 6—8 Stunden lang auffingen, wie es diese Forscher taten, sondern für etwa 24 Stunden. Es ergab sich, daß in der Tat während der ersten Stunden nach dem Genuß der Kohlenhydrate oder der Dextroseeinspritzung eine gewisse Steigerung des Gallenpigmentabflusses eintritt, darauf jedoch ein Absinken vor sich geht, und die 24stündige Pigmentmenge in der Galle die gleiche bleibt wie bei Fleischnahrung. Somit liegt einstweilen kein ausreichender Grund vor, die alte Theorie hinsichtlich der Bildung der Gallenpigmente aus den der Zerstörung anheimfallenden roten Blutkörperchen aufzugeben. Nichtsdestoweniger bleibt die Tatsache der Ausscheidung von Galle mit großem Pigmentgehalt gerade dann, wenn sich die Kohlenhydrate im oberen Abschnitt des Verdauungskanals befinden, bestehen.

Abweichungen in der Sekretion der verschiedenen Gallenbestandteile.

Besonderes Interesse bieten in dieser Hinsicht die schon zu wiederholten Malen zitierten Arbeiten von Foster, Hooper und Whipple. In ihnen findet sich Material, das darauf hindeutet, daß die Sekretion von Wasser und den ver-

[1]) Hooper, C. W. u. G. H. Whipple: Bile pigment metabolism. I. Bile pigment output and diet studies. Americ. journ. of physiol. Bd. 40, S. 332. 1916.

[2]) McMaster, Broun u. Rous: Journ. of exp. med. Bd. 37, S. 395. 1923.

[3]) Broun, J. O.: Blood destruction during exercise. I. Journ. of exp. med. Bd. 36, S. 481. 1922. II—IV. Ebenda Bd. 37, S. 113, 187, 207. 1923.

[4]) McMaster, Broun u. Rous: Jorn. of exp. med. Bd. 37, S. 395. 1923. Siehe Abb. 6.

[5]) Whipple, G. H. u. C. W. Hooper: Bile pigment metabolism. II. Bile pigment output influenced by diet. Americ. journ. of physiol. Bd. 40, S. 349. 1916.

[6]) Rous, P., G. O. Broun u. P. D. McMaster: Studies on the total bile. II. Relation of carbohydrates to the output of bile pigment. Journ. of exp. med. Bd. 37, S. 421. 1923.

schiedenen Bestandteilen der Galle unter verschiedenen Umständen unabhängig voneinander vor sich gehen kann. Dieser Umstand erinnert bis zu einem gewissen Grade an ähnliche Beziehungen, wie sie bei der sekretorischen Arbeit der anderen Verdauungsdrüsen beobachtet werden. Jedoch kann die Analogie schwerlich eine vollständige sein, da die exkretorische Funktion bei der Leber um ein Vielfaches stärker zum Ausdruck kommt als bei den anderen Drüsen.

Die die „Dissoziation" der Funktion der Leberzellen betreffenden Tatsachen sind von Whipple in seiner Übersicht systematisiert worden[1]). So erhöht die Einführung von Taurocholsäure per os die Menge der abgesonderten Galle und ihren Gehalt an Gallensäuren; der Pigmentgehalt kann hierbei herabgesetzt sein. Taurocholsäure und Zucker per os ergeben keine Erhöhung der Gallenmenge, jedoch nimmt der Gehalt der Galle an Gallensäuren hierbei zu. Die Absonderung der flüssigen Gallenbestandteile (Wasser) wird durch Zucker oder Kohlenhydratdiät gehemmt. Bei Fleischernährung nimmt die Gallenmenge und der Gehalt der Galle an Gallensäure zu, während der Gehalt an Gallenpigmenten sinkt.

Folgende Tabelle (Tab. 7, Hund 20—99) aus der Arbeit von Wisner und Whipple[2]) beleuchtet auf das beste alles soeben Gesagte.

6stündige Zeiträume, in denen die Galle aufgefangen wurde	Gallenmenge in ccm.	Taurocholsäure im Verlauf von 6 St. in mg.	Bilirubin im Verlauf von 6 St. in mg.	Anmerkungen
10 Uhr morgens bis 4 Uhr nachm.	32	396	41,8	2 g Taurocholsäure in 400 ccm Wasser
4 „ nachm. „ 10 „ abends	67	2347	36,5	
10 „ abends „ 4 „ morgens	63	487	35,6	
4 „ morgens „ 10 „ „	45	345	32,9	

Die Galle wurde 24 Stunden lang in 6stündigen Zeiträumen gesammelt. Das Tier war auf gemischte Diät gesetzt. Um 4 Uhr nachmittags wurden dem Tier vermittels einer Sonde in den Magen 2 g Taurocholsäure eingeführt (die durch Abdampfung von Hundegalle mit Holzkohle, Extraktion mit Wasser und nachfolgender Filtration erhalten war), gelöst in 400 ccm Wasser. Ein großer Teil dieser Säure gelangte innerhalb der nächsten 6 Stunden zur Ausscheidung. Jedoch war die Sekretion der flüssigen Bestandteile auch in den darauffolgenden 6 Stunden auffallend gesteigert. Diese vermehrte Wassersekretion steht offenbar nicht in Verbindung mit der Säureausscheidung. Der Abfluß der Gallenpigmente erfuhr keine Veränderung.

Der Mechanismus der Gallensekretion.

Die Ausscheidung der Galle geht, wie wir gesehen haben, ununterbrochen, selbst während des Hungerns, vor sich. Folglich sind irgendwelche endogenen Erreger vorhanden, die die Leberzellen zur Absonderung von Galle anregen. Die Gallensekretion nimmt zu bei Einführung von Nahrungsmitteln in den Verdauungskanal. Bestimmte Substanzen erweisen sich als exogene Erreger dieser Sekretionssteigerung. Der Mechanismus ihrer Wirkung ist noch nicht völlig klar, doch legen die diesbezüglichen Untersuchungen die Vermutung nahe, daß *dieser Mechanismus im Grunde ein humoraler ist.*

Bayliss und Starling[3]) vermochten, nachdem sie aus dem Secretin die gallensauren Salze entfernt hatten, eine Verstärkung der Gallensekretion bei Einführung dieses so behandelten Secretins in das Blut festzustellen. Nach ihrer Ansicht wirkt Salzsäure vom Zwölffingerdarm aus humoral.

[1]) Whipple: Physiol. review Bd. 2, S. 440. 1922.

[2]) Wisner, E. P. u. G. H. Whipple: Variations in output of bile salts and pigments during 24 periods. Americ. journ. of physiol. Bd. 60, S. 119. 1922.

[3]) Bayliss, W. M. u. E. H. Starling: The mechanism of pancreatic secretion. Journ. of physiol. Bd. 28, S. 325. 1902.

Die Erhöhung der Gallenausscheidung bei Secretineinführung in das Blut ist von einer Reihe von Forschern dargetan [Ott und Scott[1]), Downs und Eddy[2]) Downs[3]), Specht[4])].

Fleig[5]) ist der Auffassung, daß der Mechanismus der Gallensekretion ein zweifacher ist: ein humoraler und ein nervöser. Im Falle des humoralen Mechanismus bildet sich unter dem Einfluß von Salzsäure und anderen Säuren in der Schleimhaut des Zwölffingerdarms Sekretin, das mit dem Blut den Leberzellen zugetragen wird. Fleig beobachtete eine Steigerung der Gallensekretion bei einem Hunde, in dessen Vena saphena Blut aus dem Gefäßsystem einer Darmschlinge eines anderen Hundes floß, die mit Salzsäure angefüllt war. Das Vorhandensein einer nervösen Übertragung der sekretorischen Impulse aus dem Duodenum an die Leberzellen hält Fleig für erwiesen auf Grund der Tatsache, daß die Gallenausscheidung zunimmt bei Einführung von Salzsäure in eine isolierte Darmschlinge, deren Blut und Lymphe nicht in den Gesamtkreislauf gelangen.

Die Eigerschen[6]) Versuche, die feststellen sollen, daß der Vagus ein sekretionsfördernder Nerv für die Leberzellen ist, sind sehr wenig überzeugend. Die Beschleunigung des Gallenflusses bei Reizung der Nn. vagi in der Brusthöhle war äußerst unbedeutend; bisweilen blieb sie vollständig aus. Eiger nimmt an, daß der Vagus den Gallengängen motorische Fasern zuführt. Leider läßt die Arbeit den möglichen Einwand unwiderlegt, daß die Steigerung des Gallenflusses von der Steigerung der Sekretion, aber nicht von der Auspressung der Galle aus den Gängen abhängt. Der Versuch mit Anhäufung fester Substanzen in der Galle bei Reizung der Nn. vagi ist noch weniger überzeugend (s. Tab. I des Originals).

Folgende Daten ergaben sich hinsichtlich des *Einflusses der Extrakte der verschiedenen Drüsen mit innerer Sekretion auf die Gallenausscheidung.* Nach Ott und Scott[7]) hemmt die Einspritzung von Adrenalin, Hypophysin, Pankreasextrakt, Thymusextrakt die Gallenabsonderung. Tonsillenextrakt ergab eine beträchtliche Steigerung der Gallensekretion, Thyreoidin übte kaum eine Wirkung aus. Extrakte von Parathyreoidea, Mamma und Corpus luteum waren ohne Wirkung. Bei intravenöser Einführung von Drüsensubstanz des Pankreas, Thymus, Hoden, Ovarium und Brustdrüse bei Katzen und Hunden mit einer Gallenfistel in einem akuten Versuch erhielten Downs und Eddy[2]) eine Verringerung der Gallensekretion. Milz und Schilddrüse erwiesen sich als wirkungslos. Die Befunde hinsichtlich der Unwirksamkeit der Milz decken sich mit den Ergebnissen von Hooper und Whipple[8]), die nach Exstirpation der Milz keine Veränderungen in der Menge der zur Ausscheidung gelangenden Galle und der Gallenpigmente wahrnahmen.

Downs[3]) beobachtete eine Abnahme der Gallensekretion bei intravenöser Einführung von Adrenalin und wirksamer Substanz aus Brustdrüsen, Hoden, Ovarien, Pankreas und Thymus. Konstante und definierte Veränderungen in der Gallenabsonderung werden bei intravenöser Einführung von Milz- und Schilddrüsenextrakten nicht wahrgenommen.

Nach Specht[9]) verändert keine der nachstehend aufgeführten Substanzen wesentlich die Gallensekretion: Thyreoglandol, Nebennierentabletten, Adrenalin, Hypophysin, Extrakt

[1]) Ott, J. u. J. C. Scott: The action of animal extrakts upon the flow of bile. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med., New York Bd. 13, S. 12. 1915.

[2]) Downs, W. A. u. N. B. Eddy: The influence of internal secretions on the formation of bile. Americ. journ. of physiol. Bd. 48, S. 192. 1919.

[3]) Downs, A. W.: The influence of internal secretions on blood pressure and the formation of bile. Americ. journ. of physiol. Bd. 52, S. 498. 1920.

[4]) Specht, O.: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung der Gallenabsonderung durch Flüssigkeitszufuhr, Präparate innersekretorischer Drüsen sowie einzelne Medikamente. Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. 128, S. 249. 1923.

[5]) Fleig, C.: Réflex de l'acide sur la sécrétion biliaire. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 55, S. 353. 1903. — Fleig, C.: Du mode d'action des excitants chimiques des glandes digestives. Arch. internat. de physiol. Bd. 1, S. 286. 1904.

[6]) Eiger, M.: Der sekretorische Einfluß des Nervus vagus auf die Gallenabsonderung. Zeitschr. f. Biol. Bd. 66, S. 229. 1915—1916.

[7]) Ott u. Scott: Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med., New York Bd. 13, S. 12. 1915.

[8]) Hooper u. Whipple: Americ. journ. of physiol. Bd. 43, S. 280. 1917.

[9]) Specht: Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. 128, S. 249. 1923.

des Hypophysenvorderlappens, Cholin, Neohormonal. Nach ALPERN[1]) erhöht eine subcutane oder intravenöse Einführung von Histamin und Tenosin die Gallenabsonderung, während Pituitrin und Tyramin die Sekretion hemmt. Thyreoidin übt keinen Einfluß aus. Die Wirkung des Histamins wird durch Atropin paralysiert. Atropin in großen Dosen vermag schon an und für sich die Gallenabsonderung zu paralysieren.

Die Funktion der Gallenblase und der Gallengänge.

Der Gallenaustritt in den Zwölffingerdarm ist so eng verbunden mit der Tätigkeit der Gallenausführungsgänge, daß es für sein Verständnis erforderlich ist, vor allem die Funktion dieser letzteren einer näheren Betrachtung zu unterziehen. Die Gallenblase selbst stellt einen nicht unbedingt nötigen Teil der Gallenausführungsgänge dar.

Sie ist vorhanden beim Menschen, beim Schwein, beim Wildschwein, bei der Kuh, beim Schaf, bei der Ziege, bei der Maus, beim Geomys bursarius, beim Falken und bei der Eule und fehlt beim Pferd, beim Reh, beim Pekari, bei der Ratte, beim Spherophilus tredecim lineatus und bei der Taube. Bei der Giraffe lassen sich verschiedene Beziehungen beobachten [MCMASTER[2])].

Nach BROMAN[3]) ist die Gallenblase kein modifizierter Gallengang. Seiner Meinung nach ist die Gallenblase ein rudimentäres Organ — eine rudimentäre Leberschlauchpartie. Die ursprüngliche blindsackförmige Leber verwandelt sich in eine parenchymatöse Drüse, doch nicht alle ihre Teile auf einmal. Eine energische Tätigkeit der parenchymatösen Drüse macht die Funktionen der blindsackförmig gebliebenen Teile völlig unnötig. Sie isolieren sich und bilden die Gallenblase. Bei Tieren, die der Gallenblase beraubt sind, transformiert sich die Pars cystica rechtzeitig in Lebersubstanz.

Die Gallenblase besteht aus drei Schichten: der äußeren — Peritonealschicht —, der mittleren — Muskelschicht — und der inneren Schicht, die aus Schleimdrüsen enthaltender Schleimhaut besteht. Die Mehrzahl der Muskelfasern verläuft längs, der kleinere Teil zirkulär. Die Muskeln sind schwach entwickelt und wechseln mit fibrösem Gewebe ab. Die Muskelfasern gehen ohne besondere Regelmäßigkeit in die entsprechende Muskelschicht des Ganges über. Bisweilen kann man hier eine Verdickung, eine Art Sphincter, wahrnehmen [AUSTER und CHRON[4])].

MAYO[5]) nimmt an, daß das Fassungsvermögen der Gallenblase $^1/_{40}$—$^1/_{50}$ der durch die Leber innerhalb 24 Stunden ausgeschiedenen Galle beträgt. Nach MANN[6]) wird die Gallenblase durch die von der arbeitenden Leber während einer halben Stunde abgesonderten Galle vollständig angefüllt. Da sich die Galle jedoch in der Gallenblase innerhalb von 22—24 Stunden auf das 7—10fache konzentriert [ROUS und MCMASTER[7])], so kann bis $^1/_4$ oder $^1/_5$ der gesamten während dieser Zeit sezernierten Galle in der Gallenblase enthalten sein.

Der Ductus choledochus mündet in das Duodenum. Hier wird er durch die zirkulären Muskelfasern des Sphincter geschlossen. Schon PFLÜGER[8]) nahm

[1]) ALPERN, D.: Zur Frage der Wechselbeziehungen zwischen der inneren und äußeren Sekretion. II. Mitt. Über den Einfluß einiger Hormone und proteinogener Amine auf die Gallenabsonderungsfähigkeit der Leber. Biochem. Zeitschr. Bd. 137, S. 507. 1923.

[2]) MCMASTER, PH. D.: Do species lacking a gall bladder possess its functional equivalent. Journ. of exp. med. Bd. 35, S. 127. 1922.

[3]) BROMAN, I.: Über die Phylogenese der Gallenblase. Upsala läkareförenings forhandl. Bd. 26. 1921. Zitiert nach Ber. f. d. ges. Physiol. u. exp. Pharmakol. Bd. 12, S. 30. 1922.

[4]) AUSTER, L. S. u. B. B. CHRON: Notes on studies in the physiology of the gall-bladder. Americ. journ. of the med. sciences Bd. 164, S. 345. 1922.

[5]) MAYO, W. J.: „Innocent" gallstones a myth. Journ. of the americ. med. assoc. Bd. 56, S. 1021. 1911.

[6]) MANN, I. C.: The function of the gallbladder: An experimental study. New Orleans med. a. surg. journ. Bd. 71, S. 80. 1918.

[7]) ROUS u. MCMASTER: Journ. of exp. med. Bd. 34, S. 47. 1921.

[8]) PFLÜGER, E.: Die postmortale Sekretion der Galle. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 4, S. 54. 1871.

das Vorhandensein eines solchen Sphincters an, vermochte jedoch nicht, sein Vorhandensein beim Hunde nachzuweisen. Zuerst hat ihn Oddi[1]) beschrieben; daher wird er des öfteren als „Sphincter Oddi" bezeichnet. Oddi sieht in dem Sphincter ein Gebilde, das nicht dem Darm, sondern dem Gang selbst angehört. Die Befunde Oddis wurden bestätigt von Hendricksen[2]), Helly[3]), Rost[4]), Mann[5]) und bis zu einem gewissen Grade von Auster und Chron[6]). Mann untersuchte den Sphincter des Ductus choledochus im Duodenum bei Tieren, die eine Gallenblase besitzen (Hund, Katze, Kaninchen, Meerschweinchen, Rind, Ziege, Schaf, Maus, Schwein, gestreifter Gopher), und bei Tieren, die keine Gallenblase haben (Pferd, Ratte, Hirsch, Taschengopher). Wenn auch Abweichungen im Verlauf und der Anordnung der Muskelfasern bei den verschiedenen Tieren bestehen, so ist nichtsdestoweniger stets ein Schließmuskel vorhanden, unabhängig davon, ob das Tier eine Gallenblase besitzt oder nicht.

Rost[4]) exstirpierte die Gallenblase bei einem Duodenalfistelhund nach Cohnheim und beobachtete den Gallenaustritt in den Zwölffingerdarm. Er unterscheidet zwei Fälle: 1. Kontinenz, wenn nach Exstirpation der Blase die Galle nach einiger Zeit aufhört ununterbrochen abzufließen, ein Verhalten, welches auf das Vorhandensein eines langen starken Sphincters der Papilla Vateri und eine Erweiterung der Gänge zurückzuführen ist, und 2. Inkontinenz, wenn die Galle dauernd in geringen Mengen aus dem Gang austritt; in diesen Fällen ist gewöhnlich ein kurzer schwacher Sphincter vorhanden und die Gänge sind nicht erweitert. Gleich Rost beobachteten auch Klee und Klüpfel[7]) an Hunden mit einer Duodenalfistel, daß nach Exstirpation der Gallenblase ihre Funktion von den Gängen — freilich nicht bei jedem Tier — übernommen wird.

Wesselkin[8]) beobachtete ebenfalls an Hunden mit einer Fistel des Ductus choledochus nach Pawlow, daß eine Exstirpation der Gallenblase zu einer Erweiterung der Gänge führt. Der regelmäßige Gallenaustritt in das Duodenum auf die verschiedenen Erreger hin wurde hierbei im wesentlichen nicht beeinträchtigt.

Somit steht zweifelsfrei fest, daß der Sphincter des Ductus choledochus *in der Papilla Vateri eine gewisse Rolle beim Austritt der Galle in den Zwölffingerdarm spielt.* Seine Bedeutung ist offenbar größer bei Tieren mit einer Gallenblase als bei Tieren ohne Gallenblase.

So hat Mann[9]) gezeigt, daß bei Tieren, die eine Gallenblase besitzen (Hund, Katze, Ziege, Kaninchen, C. tridecem lineatus, gestreifter Gopher und Meerschweinchen), der Sphincter

[1]) Oddi: D'une disposition sphinctere speciale. Arch. ital. de biol. Bd. 8, S. 317. 1887.

[2]) Hendricksen, W. F.: Study of the musculature of the entire extrahepatic biliary system including that of the duodenal part of the common bile duct and sphincter. Bull. of the Johns Hopkins hosp. Bd. 9, S. 221. 1898.

[3]) Helly: Die Schließmuskulatur an den Mündungen der Gallen- und der Pankreasgänge. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 54, S. 614. 1899.

[4]) Rost, F.: Die funktionelle Bedeutung der Gallenblase. Experimentelle und anatomische Untersuchungen nach Cholecystektomie. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 26, S. 710. 1913.

[5]) Mann, F. C.: A comparative study of the anatomy of the sphincter at the duodenal end of the common bile duct with special reference to species of animals without a gall bladder. Anat. record Bd. 18, S. 355. 1920.

[6]) Auster u. Chron: Americ. journ. of the med. sciences Bd. 164, S. 345. 1922.

[7]) Klee, Ph. u. O. Klüpfel: Experimenteller Beitrag zur Funktion der Gallenblase. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 27, S. 785. 1913—1914.

[8]) Wesselkin, N. W.: Über den Austritt der Galle in den Verdauungskanal nach Entfernung der Gallenblase. Mitt. d. P. F. Lessgaftschen Petrograder Wissenschaftl. Instituts Bd. 3, S. 151. 1921.

[9]) Mann, F. C.: A study of the tonicity of the sphincter at the duodenal end of the common bile duct. Journ. of the laborat. a. clin. med. Bd. 5, S. 107. 1919—1920.

dem Druck einer Wassersäule von 100 mm, dagegen bei der Ratte und dem G. bursarius, die keine Gallenblase haben, dem Druck einer Wassersäule von nur 30 mm standhält. Oddi[1]) und Archibald[2]) gaben für den Tonus des Sphincters bedeutend höhere Ziffern an. Bei ihren Versuchen hielt der Sphincter dem Druck einer Wassersäule von 675 mm bzw. 600 mm stand.

Die Ergebnisse von Herring und Simpson[3]) — 200—300 mm Wasser, von Mann[4]) — 100—150 mm, die Mehrzahl der Fälle von McWhorter[5]) — 100—200 mm und von Jacobson und Gydesen[6]) — weniger als 150 mm Wasser (Hund) — nähern sich den oben angeführten Befunden Manns.

Die anatomischen Beziehungen des Ductus choledochus zum Pankreasgang bei den verschiedenen Tieren findet man bei Mann, Foster und Brimhall[7]) angegeben.

Hinweise auf die Kapazität des D. hepaticus einerseits und des D. cysticus und choledochus andererseits bei den verschiedenen Tieren mit und ohne Gallenblase geben Mann, Brimhall und Foster[8]). Sie vermochten in dieser Hinsicht keinen großen Unterschied bei den verschiedenen Tiergattungen festzustellen.

Spontane Kontraktionen der Gallenblase.

Die Gallenblase führt sowohl in situ als auch in isoliertem Zustande spontane Kontraktionen aus [Doyon[9]), Bainbridge und Dale[10]), Okada[11])]. Eine Erhöhung des Druckes in der Blase verstärkt bis zu einem gewissen Grade die Kontraktionen (der günstigste Druck ist nach Okada 15—30 mm Wasser). Eine Durchschneidung des N. splanchnicus verstärkt die spontanen Kontraktionen [Bainbridge und Dale].

Okada[11]) arbeitete an Hunden mit einer Dauerfistel der Gallenblase, deren Bewegungen er registrierte, indem er einen Ballon in sie einführte. Die Kontraktionen der Blase verstärkten sich bei Genuß von Fleisch. Einführung von Wasser in den Magen steigerte die Kontraktionen sehr unbedeutend. Einführung von 0,4proz. Salzsäure in den Magen ergab in einigen Fällen eine gleiche Kontraktionssteigerung wie der Genuß von Fleisch. In anderen Fällen war diese Steigerung sehr unbedeutend und von kurzer Dauer, was der Forscher auf die Erregung des Tieres bei Einführung der Magensonde zurückführt. Einführung von Öl erhöhte gleichfalls die Blasenkontraktionen.

[1]) Oddi, R.: Sulla tonicita dello sfintere des coledoco. Arch. per le science med. Bd. 12, S. 333. 1888.

[2]) Archibald, E.: Does Cholecystenenterostomy divert the flow of bile from the common duct? Canad. med. ass. journ. Bd. 2, S. 557. 1912. — Archibald, E.: The experimental Production of Pancreatitis in animals as the result of the resistance of the common duct sphincter. Surg., gynecol. a. obstetr. Bd. 28, S. 529. 1919.

[3]) Herring u. Simpson: The pressure of bile secretion and the mechanism of bile absorption in obstruction of the bile duct. Proc. of the roy. soc. of London, Ser. B Bd. 79, S. 517. 1907.

[4]) Mann, I. C.: The function of the gallbladder: an experimental study. New Orleans med. a. surg. journ. Bd. 71, S. 80. 1918.

[5]) Mc Whorter, G. L.: The surgical significance of the common bile duct sphincter. Surg., gynecol. a. obstetr. Bd. 32, S. 124. 1921.

[6]) Jacobson, C. u. C. Gydesen: The function of the gallbladder in biliary flow. Arch. of surg. Bd. 5, S. 374. 1922.

[7]) Mann, F. C., J. P. Foster u. S. D. Brimhall: The relation of the common bile duct to the pancreatic duct in common domestic and laboratory animals. Journ. of laborat. a. clin. med. Bd. 5, S. 203. 1919—1920.

[8]) Mann, F. C., S. D. Brimhall u. J. P. Foster: The extrahepatic biliary tract in common domestic and laboratory animals. Anat. record Bd. 18, S. 47. 1920.

[9]) Doyon, M.: Contribution à l'étude de la contractilité des voies biliaires, application de la méthode graphique à cette étude. Arch. de physiol. norm. et pathol. Bd. 5, S. 678. 1893. — Doyon, M.: Mouvements spontanés des voies biliaires. Caractères de la contraction de la vésicule et du canal cholédoque. Ebenda Bd. 5, S. 710. 1893.

[10]) Bainbridge, F. A. u. H. H. Dale: The contractile mechanism of the gall-bladder and its extrinsic nervous control. Journ. of physiol. Bd. 33, S. 138. 1905—1906.

[11]) Okada, S.: On the contractile movement of the gall-bladder. Journ. of physiol. Bd. 50, S. 42. 1915—1916.

Bainbridge und Dale[1]) nahmen eine Verstärkung der Blasenkontraktionen bei Einführung von 0,4 proz. Salzsäure in das Duodenum nicht wahr; doch führten sie ihre Untersuchungen an anästhesierten Tieren aus.

Sympathische Innervation.

Eine Durchtrennung der Nn. splanchnici führt zu einer Verstärkung der Gallensekretion, was mit einer Erweiterung der Gefäße im Gebiet der V. portae in Zusammenhang steht [Heidenhain[2])]. Eine Reizung des N. splanchnicus hat nach anfänglicher, kurzdauernder Steigerung des Gallenflusses ein Absinken desselben zur Folge [Heidenhain[3]), Munk[4])]. Eine anfängliche Zunahme des Gallenflusses, darauf aber eine Hemmung desselben läßt sich auch bei direkter [Lichtheim[5]), Heidenhain[3])] und reflektorischer Reizung des Rückenmarks [Heidenhain[3]), Munk[4])] beobachten.

Die anfängliche Verstärkung des Gallenflusses führt Heidenhain auf die contractile Tätigkeit der Gallengänge zurück; die darauffolgende Hemmung des Gallenflusses steht seiner Ansicht nach mit einer Verengerung der Blutgefäße und folglich einer Einschränkung der Gallensekretion in Verbindung.

Doyon[6]) stellte, indem er sich der Ballonmethode bediente, bei Reizung des peripheren Endes eines beliebigen N. splanchnicus eine langsame Kontraktion der Gallenblase und der Gallengänge fest. Eine Reizung des zentralen Endes eines N. splanchnicus rief eine Hemmung der Kontraktionen und eine Erschlaffung der Blase und des Sphincters hervor.

Freeze[7]) erhielt bei Reizung der Nn. splanchnici sowohl einen motorischen als auch einen hemmenden Effekt, wobei der erstere mehr ausgeprägt war als der zweite. In Anbetracht dessen nimmt er an, daß die Nn. splanchnici für die Gallenblase und die Gallengänge sowohl erregende als auch hemmende Fasern, hauptsächlich jedoch erregende, enthalten.

Umgekehrt kommen Bainbridge und Dale[8]) zu dem Schluß, daß die Nn. splanchnici hauptsächlich hemmende Nerven für die Gallenblasenmuskulatur führen. Ihre Arbeit wurde gleichfalls nach der Ballonmethode ausgeführt, doch unterzogen sie ihre Versuche verschiedenartigsten Kontrollen. Nach der Ansicht dieser Forscher wurden die Versuche von Doyon und Freeze durch Anschwellung der Leber sowie durch Erhöhung des Muskeltonus infolge Hyperämie kompliziert. Allein auch sie nehmen an, daß im rechten sympathischen Nerv motorische Fasern für die Gallengänge vereinzelt vorhanden sind.

Parasympathische Innervation.

Doyon[9]) sah im Vagus nur die zentripetalen Nerven der Gallenausführungsgänge. Reizung des peripheren Nervenendes ergab in der Regel kein Resultat.

[1]) Bainbridge u. Dale: Journ. of physiol. Bd. 33, S. 138. 1905—1906.

[2]) Heidenhain: Hermanns Handb. d. Physiol. Bd. 5, 1. Teil, S. 266. 1883.

[3]) Heidenhain, R.: Studien d. physiol. Inst. zu Breslau Bd. 4, S. 226. 1868.

[4]) Munk, J.: Über den Einfluß sensibler Reizung auf die Gallenausscheidung. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 8, S. 151. 1874.

[5]) Lichtheim, J.: Über den Einfluß der Rückenmarksreizung auf die Gallenabsonderung. Dissert. Berlin 1865. Zitiert nach Heidenhain: Hermanns Handb. d. Physiol. Bd. V, 1. Teil, S. 264. 1883.

[6]) Doyon: Arch. de physiol. norm. et pathol. Bd. 5, S. 678, 710. 1893. — Doyon: De l'action exercée par le système nervaux sur l'appareil excréteur de la bile. Ebenda Bd. 6, S. 19. 1894.

[7]) Freeze, J. A.: The Force of Contraction of the Gall-bladder and the course of its motor and inhibitory nerve fibres. Bull. of the Johns Hopkins hosp. Bd. 16, S. 235. 1905.

[8]) Bainbridge u. Dale: Journ. of physiol. Bd. 33, S. 139. 1905—1906.

[9]) Doyon: Arch. de physiol. norm. et pathol. Bd. 6, S. 19. 1894.

Umgekehrt bedingte eine Reizung des zentralen Endes des N. vagus eine Kontraktion der Gallenblase und gleichzeitig eine Erschlaffung des Sphincters des Ductus choledochus.

Indes haben Courtade und Guyon[1]) sowie Bainbridge and Dale[2]) einwandfrei nachgewiesen, daß der Vagus motorischer Nerv für die Gallenblase ist. Reizung des N. vagus am Halse nach Atropinisierung des Tieres ergibt einen schwachen Effekt (Bainbridge und Dale). Reizung der Nn. vagi in der Brusthöhle war bei Courtade und Guyon von einem deutlichen Erfolg begleitet. Bainbridge und Dale erhielten einen unzweifelhaften motorischen Effekt durch Reizung der Nn. vagi in der Brust nach Anwendung von Chrysotoxin. (Chrysotoxin paralysiert die tonischen sympathischen hemmenden Impulse, die vom Zentralnervensystem oder den Gangliengeflechten ausgehen, paralysiert jedoch nicht die hemmenden sympathischen Nervenendigungen. Infolgedessen bleibt der auf Reizung des parasympathischen Nervs eintretende Effekt unbeeinflußt.)

Kawashima[3]) beobachtete bei Einwirkung parasympathischer Gifte (Acethylcholin) eine schnellvorübergehende Absonderung von Galle in das Duodenum, diese Absonderung erfolgt jedoch nicht aus der Gallenblase.

Auster und Chron[4]) vermochten die oben angeführten Daten hinsichtlich der Innervation der Gallengänge nicht zu bestätigen, doch messen sie ihren Versuchen nach dieser Richtung selbst keine große Bedeutung zu.

Die reflektorische Erregung der Innervation der Gallengänge.

Wie oben erwähnt, beobachteten Heidenhain[5]) und Munk[6]) bei Reizung der verschiedenen zentripetalen Nerven zunächst eine kurze Zeit andauernde Verstärkung des Gallenflusses, darauf jedoch eine Hemmung desselben. Oddi[7]) ist der Meinung, daß beim Hunde im Rückenmark in Höhe des ersten Lumbalsegments ein besonderes Zentrum vorhanden ist, von dem aus zur Gallenblase und den Gallengängen tonische Impulse verlaufen.

Nach Doyon[8]) deutet eine Reizung der zentralen Enden der Nn. splanchnici und Nn. vagi bis zu einem gewissen Grade auf normale Innervationsbeziehungen hin. Reizung des N. splanchnicus ruft eine reflektorische Erschlaffung der Gallengangmuskulatur hervor. Reizung des zentralen Endes der Nn. vagi hat Kontraktion der Gallenblase und gleichzeitige Erschlaffung des Sphincter des Ductus choledochus zur Folge.

Gegenwärtig sind jedoch sehr wenig Unterlagen für eine Beurteilung der Wechselbeziehungen der parasympathischen und sympathischen Innervation in bezug auf die Gallen-

[1]) Courtade, D. u. J. F. Guyon: Action motrice du pneumogastrique sur la vésicule biliaire. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 56, I, S. 313. 1904. — Courtade, D. u. J. F. Guyon: Trajet des nerfs extrinsèques de la vésicule biliaire. Ebenda Bd. 56, I, S. 874. 1904.

[2]) Bainbridge u. Dale: Journ. of physiol. Bd. 33, S. 138. 1905—1906.

[3]) Kawashima, H.: Experimentelles über Lyon-Probe zur Diagnostik von Gallenblasenerkrankungen und über die motorische Gallenblasenfunktion. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 35, S. 394. 1923.

[4]) Auster u. Chron: Americ. journ. of the med. sciences Bd. 164, S. 345. 1922.

[5]) Heidenhain: Studien d. physiol. Instituts zu Breslau Bd. IV, S. 226. 1868.

[6]) Munk, J.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 8, S. 151. 1874.

[7]) Oddi, R.: Sul centro spinale dello sphintere del choledoco. Lo Sperimentale Bd. 48, S. 180. 1894; siehe auch Arch. de physiol. norm. et pathol. Bd. 6, S. 931. 1894. Referat von E. Gley: Nouveau fait concernant l'innervation des voies biliaires d'après les recherches de R. Oddi.

[8]) Doyon: Arch. de physiol. norm. et pathol. Bd. 6, S. 19. 1894.

gänge vorhanden. Im Jahre 1917 hat Meltzer[1]) das „Gesetz entgegengesetzter Innervation" („Law of contrary innervation") auf die Gallengänge angewandt. Nach seiner Ansicht liegt eine kreuzweise vor sich gehende Innervation vor, d. h. die Kontraktion der Gallenblase fällt mit der Erschlaffung des Sphincters des Ductus choledochus zusammen und umgekehrt. Der Vagus führt dem Sphincter motorische und der Gallenblase hemmende Fasern zu. Durch die Nn. splanchnici werden umgekehrt der Blase motorische und dem Sphincter hemmende Impulse zugeleitet. Weiter stellte Meltzer[2]) die Behauptung auf, daß Magnesiumsulfat bei lokaler Einwirkung auf das Duodenum gleichzeitig eine Erschlaffung des Sphincters des Ductus choledochus und eine Kontraktion der Blase herbeiführt, wodurch die Galle in den Darm zum Abfluß gebracht wird. Die Magnesiumsulfatprobe wird am Menschen zu diagnostischem Zwecke vorgenommen und hat bereits eine große Literatur für und gegen veranlaßt, auf deren Erörterung wir uns hier nicht einlassen können[3]).

Jedoch findet das „Gesetz der entgegengesetzten Innervation" der Gallenausführungsgänge in den oben angeführten Daten über die Innervation der Gallengänge keine Bestätigung. Andererseits haben Versuche mit Einführung von Farbstoffen in die Gallenblase gezeigt, daß bei lokaler Einwirkung einer konzentrierten Magnesiumsulfatlösung auf die Schleimhaut des Duodenums diese Substanzen in der abfließenden Galle nicht zu finden sind. In diesen Fällen wird Galle abgesondert, die in den Gängen enthalten war oder unmittelbar aus der Leber kommt; folglich kann es sich nicht um Kontraktionen der Gallenblase handeln. Bei normalen Hunden kann sich die Galle in der Gallenblase 7—8 Tage anstauen. Bemerkt muß noch werden, daß Magnesiumsulfat eine Kontraktion des Zwölffingerdarms hervorruft [Auster und Chron[4]), Diamond[5]), Kawashima[6])].

Jacobson und Gydesen[7]) kommen zu dem Schlusse, daß konzentriertes Magnesiumsulfat eine vollständige örtliche Erschlaffung der Wandung des Zwölffingerdarms und des Sphincters der Papilla Vateri herbeiführt. Hierbei findet ein Absinken des Druckes innerhalb der Gallengänge statt. Diese Erschlaffung ist jedoch eine vorübergehende. Sie wird in der Regel begleitet von einem Gallenabfluß aus der Gangöffnung. Der Druck in der Gallenblase erfährt hierbei keine Veränderung. In Anbetracht dessen ist die Absonderung von Galle bei Anwendung von Magnesiumsulfat zurückzuführen auf eine Entleerung der Galle aus den Gallengängen infolge der Erschlaffung des Sphincter und möglicherweise die Folge der Anregung der Gallensekretion in den Leberzellen durch das Salz. Nach Friedenwald, Martindale und Kearny[8]) ist die Wirkung von Magnesiumsulfat eine lokale und wird nicht durch Vermittlung des Zentralnervensystems hervorgerufen. Die Blase kontrahiert sich unter dem Einfluß von Magnesiumsulfat nicht. Ebenso gelangt Reach[9]) zu dem Schluß, daß unter dem Einfluß einer 25 proz. Magnesiumsulfatlösung eine Erschlaffung des Sphincters des Ductus choledochus eintritt (Austritt einer physiologischen Kochsalzlösung aus dem D. choledochus in das Duodenum bei einem Meerschweinchen).

---

[1]) Meltzer: The disturbance of the laws of contrary innervation as a pathological factor in diseases of the bile ducts and the gallbladder. Americ. journ. of the med. sciences Bd. 153, S. 469. 1917; siehe auch Med. rec. Bd. 61, S. 888. 1902.

[2]) Siehe die Geschichte der Frage bei Auster und Chron: Americ. journ. of the med. sciences Bd. 164, S. 345. 1922; Anmerkung auf S. 354.

[3]) Vgl. beispielsweise B. B. v. Lyon: Diagnosis and treatment of diseases of the gallbladder and biliary tract. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 73, S. 980. 1919. — Einhorn, M.: Studies on the action of various salts on the liver after their introduction into the duodenum. New York med. journ. Bd. 113, S. 313. 1921 u. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 29. S. 243. 1922; Einhorn, M.: Über die Wirkung verschiedener Substanzen auf die Leber. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 31, S. 1. 1923. — Chron, B. B., J. Reiss u. J. M. Radin: Experiences with Lyons Test (Magnesium Sulphate Lavage of the Duodenum). Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 76, S. 1567. 1921. — Lyon, B. B.: Some considerations in regard to the physiological mechanism of the biliary system. Proc. of the pathol. soc. of Philadelphia Bd. 23, S. 25. 1921.

[4]) Auster u. Chron: Americ. journ. of the med. sciences Bd. 164, S. 345. 1922.

[5]) Diamond, J. S.: An experimental study of the Meltzer-Lyon test with comment on the physiology of the gall-bladder and sphincter Vateri. Americ. journ. of the med. sciences Bd. 166, S. 894. 1923.

[6]) Kawashima: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 35, S. 394. 1923.

[7]) Jacobson u. Gydesen: Arch. of surg. Bd. 5, S. 374. 1922.

[8]) Friedenwald, J., J. W. Martindale u. F. X. Kearny: Animal experiments on certain phases of the Lyon-Meltzer method of biliary drainage. Journ. of metabolic research Bd. 2, S. 349. 1922.

[9]) Reach, F.: Die Beeinflussung des Choledochussphincter durch Magnesiumsulfat. Arch. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 100, S. 379. 1924.

Zum Schluß sei noch erwähnt, daß die Wirkung von Magnesiumsulfat keine spezifische ist, da außer durch dieses Salz auch durch örtliche Anwendung von Lösungen von Pepton, Natriumsulfat, Natriumphosphat, Galle und Natrium glycocholicum in ähnlicher Weise ein Gallenaustritt erzielt werden kann [Auster und Chron[1])].

Die Wirkung von Giften.

Die pharmakologischen Daten ergeben sehr unbestimmte Hinweise hinsichtlich der Innervationsbeziehungen der Gallenblase und der Gallengänge.

Langley[2]) ist der Auffassung, daß die Einführung eines Nebennierenextrakts in das Blut den Tonus der Gallenblase herabsetzt.

Die isolierte Gallenblase eines Hundes kontrahiert sich unter der Einwirkung von Pilocarpin, Physostigmin, Strophantin und Chlorbarium. Atropin, Nitrite, gallensaure Salze und Pituitrin rufen ihre Erschlaffung hervor [Lieb und McWhorter[3])].

Durch Hindurchpressen einer physiologischen Kochsalzlösung durch den D. choledochus maß Reach[4]) den Widerstand des Sphincters bei einem Meerschweinchen. Der Sphincter schloß sich bei Einführung von Morphium, Adrenalin, Hormonal, β-Imidazolyläthylamin, Coffein und Atropin in großen Dosen in das Blut. Besonders rasch wirkte Pilocarpin. Der Sphincter erschlafft unter Einfluß von Papaverin und nicht immer unter Einfluß von Tetrahydropapaverolin, Amylnitrit und Yohimbin. Bei diesen Versuchen wirkten die Gifte scheinbar nicht nur auf den Sphincter des D. choledochus, sondern auch auf den Gang selbst.

Der Druck in den Gallengängen beim Menschen (gemessen am Choledochusverschluß) erhöhte sich um 2—11 mm Wasser unter Einfluß von Physostigmin, Pilocarpin und Papaverin; Adrenalin übte keine Wirkung aus [Robitschak und Turolt[5])].

Die Funktion der Gallenblase.

Wenn auch die Funktion der Gallenblase noch nicht völlig aufgeklärt ist, so haben wir doch immerhin bereits gewisse Unterlagen, um uns ein Urteil über sie bilden zu können. Die Versuche mit Exstirpation der Gallenblase und Übernahme ihrer Funktion durch die Gallengänge sprechen natürlich keineswegs für die Überflüssigkeit der Blase. Erstens entwickelt sich, wie Rost[6]) sowie Klee und Klüpfel[7]) gezeigt haben, nicht in allen Fällen einer Exstirpation der Gallenblase eine „Kontinenz" der Galle. Zweitens würde, selbst wenn die Gallengänge stets die Funktion der Gallenblase im Falle ihrer Entfernung übernähmen, dies nur auf die bewundernswerte Fähigkeit des Organismus hindeuten, eine auf diese oder jene Weise eingebüßte Funktion wiederherzustellen und zu kompensieren. Schwerlich kann man auf Grund der Tatsache, daß nach Exstirpation der einen Niere die andere Niere die Funktion der verlorenen ausübt, annehmen, daß das Vorhandensein zweier Nieren im Organismus überflüssig ist. Gleichwohl aber finden sich in der chirurgischen Literatur Hinweise auf eine vollständige Überflüssigkeit der Gallenblase, da ihre Funktionen von den Gallengängen ausgeübt werden können.

Einen wichtigen Hinweis auf die Funktion der Gallenblase beim Hunde finden wir bei Jacobson und Gydesen[8]). Eine Kanüle zum Auffangen der Galle wurde im zentralen Ende des D. choledochus befestigt. 5 ccm Galle in der Gallen-

[1]) Auster u. Chron: Americ. journ. of the med. sciences Bd. 164, S. 345. 1922.

[2]) Langley, J. N.: Observations on the physiological action of extracts of the suprarenal bodies. Journ. of physiol. Bd. 27, S. 237. 1901—1902.

[3]) Lieb, Ch. C. u. Mc Whorter: Action of drugs on the isolated gall-bladder. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 7, S. 83. 1915. — Lieb, Ch. C. u. Mc Whorter: The innervation of the gall-bladder. Proc. of the soc. f. exp. biol. New York. Bd. 12, S. 102. 1915.

[4]) Reach, F.: Die Beeinflussung der Gallenwege durch Pharmaka. Wien. klin. Wochenschr. Bd. 27, S. 72. 1914.

[5]) Robitschak, W. u. M. Turolt: Der Sekretionsdruck der Galle beim Menschen. Wien. klin. Wochenschr. Bd. 34, S. 263. 1921.

[6]) Rost: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 26, S. 710. 1913.

[7]) Klee u. Klüpfel: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 27, S. 785. 1913—1914.

[8]) Jacobson u. Gydesen: Arch. of surg. Bd. 5, S. 374. 1922.

blase wurde mit Hilfe einer dünnen Nadel durch 5 ccm einer starken Lösung von Methylenblau in Galle ersetzt. Einführung von 5 ccm Magnesiumsulfat, Fleischextrakt, Pepton und Säure in das Duodenum steigerte die Sekretion dünnflüssiger Lebergalle. In keinem dieser Fälle wurde Blasengalle aus der Galle herausgetrieben. Bei Einführung von großen Mengen 0,4proz. Salzsäure (200 ccm) in das Duodenum nahmen jedoch die Forscher in einigen Fällen wahr, daß die aus dem D. choledochus abfließende Galle durch das Methylenblau gefärbt war. Die Versuche wurden unter Narkose (Äther) ausgeführt. [Jedoch beobachtete Doyon[1]), indem er die Bewegungen der Gallenblase untersuchte, eine Erregung von Kontraktionen in der Blase unter dem Einfluß von Peptonen.]

Andererseits hat Winkelstein[2]) dargetan, daß sich die motorische Tätigkeit der Gallenblase auf die Aufrechterhaltung eines bestimmten Tonus ihrer Muskulatur beschränkt, um den wechselnden Inhalt der Blase unter einem gewissen Druck zu halten. Die peristaltischen Bewegungen der Blase spielen eine untergeordnete Rolle. Winkelstein[2]) befestigte an der serösen Blasenhaut vier ganz kleine silberne Scheibchen, die er in Form eines Quadrats anordnete. Nach Heilung der Laparatomiewunde wurden die Tiere mit Röntgenstrahlen untersucht. Bei Winkelstein finden sich auch wichtige Hinweise auf den Einfluß der Atembewegungen auf die Bewegung der Galle in den Gallengängen. Ist der Sphincter des Ductus choledochus geschlossen, so haben die Atembewegungen entweder keinerlei Einfluß oder es findet nur ein Austausch statt zwischen der Blasengalle und der Galle in den Gallengängen oder endlich ein ununterbrochenes Hineinfließen der Galle aus den Ausführungsgängen in die Blase, das von einem Gallenaustausch begleitet sein kann. Bei erschlafftem Sphincter des Ductus choledochus führen die Atembewegungen zu einer allmählichen Entleerung eines Teiles des Gallenblaseninhaltes.

Aus der sehr wichtigen Arbeit von Volborth[3]) ergeben sich genaue Hinweise auf die motorische Funktion der Gallengänge und den Abfluß der durch die Leber sezernierten Galle -- ob er nämlich in den Zwölffingerdarm oder in die Gallenblase erfolgt. Volborth führte seine Untersuchungen aus an Hunden, die gleichzeitig eine Gallenblasenfistel nach Dastre und eine Fistel des Ductus choledochus nach Pawlow hatten. Daher konnte er, je nachdem mit welcher Nahrung er das Tier fütterte (Milch, Fleisch, Brot), durch Einführung verschiedenartiger Substanzen (Galle, 0,25proz. Salzsäure) in den Magen, sowohl die Sekretion der Galle als auch ihren Austritt in den Zwölffingerdarm unmittelbar beobachten und feststellen. Es gelang ihm einwandfrei darzutun, daß die Sekretion der Galle und ihr Austritt in den Darm voneinander durchaus unabhängige Dinge sind. Diese Funktionen stehen hinsichtlich ihrer Intensität nicht miteinander in Verbindung. So kann sowohl bei schwacher als auch bei starker Sekretion der Austritt der Galle in den Darm sehr stark, aber auch sehr gering sein oder überhaupt stocken. Die beiden Funktionen reagieren durchaus nicht auf dieselben Erreger. Salzsäure und Galle regen eine starke Gallenausscheidung an. Die Galle kommt aber nur aus der Gallenblasenfistel zum Abfluß, und kein Tropfen wird aus der Fistel des Ductus choledochus abgesondert. Umgekehrt gelangt bei Genuß von Milch und Fleisch im Verlauf von 5—6 Stunden, bei Genuß von Brot im Verlauf von 1 Stunde bei geringerer Gallensekretion die gesamte Galle

[1]) Doyon: Action de la peptone sur la sécrétion et l'excrétion de la bile. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 55, S. 314. 1903.

[2]) Winkelstein, A.: Studien über die motorische Sekretion der Gallenblase. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 34, S. 127. 1923.

[3]) Volborth, G. V.: Zur Methodik der Beobachtung der Sekretion der Galle und ihres Austritts in den Zwölffingerdarm. Journ. russe de physiol. Bd. 1, S. 63. 1917—1918.

aus der Fistel des Ductus choledochus zum Abfluß, und aus der Blase wird während dieser Zeit nur reiner Schleim abgesondert. Der Charakter des Erregers spielt zweifellos eine Rolle, da bei Genuß von Brot bereits in der zweiten Stunde die Galle nach beiden Richtungen, d. h. sowohl in den Darm als auch in die Gallenblase abzufließen beginnt, während dies bei Genuß von Milch und Fleisch erst nach 6—7 Stunden der Fall ist.

Endlich stehen die Sekretion der Galle und ihr Austritt in das Duodenum auch zeitlich nicht im Zusammenhang. Bei Erregern, die sowohl den Austritt der Galle in den Darm als auch eine Verstärkung der Gallensekretion hervorrufen, beginnt die Sekretion früher als der Austritt der Galle.

Somit kann unter dem Einfluß der verschiedenen vom Zwölffingerdarm aus wirkenden Erreger der Gallenstrom entweder direkt seine Richtung in den Darm nehmen oder vorläufig in die Gallenblase gelangen. In Anbetracht der außerordentlich entwickelten Fähigkeit der Gallenblase, die Galle zu konzentrieren, kann dieser Umstand nicht ohne Einfluß auf die Zusammensetzung der Galle bleiben. Je konzentrierter die Galle ist, je mehr Gallensäuren sie prozentual enthält, ein um so energischeres Verdauungsagens – besonders für Fette — stellt sie dar. Es verdient hervorgehoben zu werden, daß gerade zu Beginn der Verdauung eine dickflüssige Blasengalle in den Darm austritt [Bruno[1]), Klodnizki[2])]. Auf den Ausfluß einer dunklen dickflüssigen Galle bei erstmaliger Einführung von verschiedenen Substanzen in das Duodenum weisen auch Rost[3]) und Klee und Klüpfel[4]) hin. Bei Fettnahrung hat dieser Umstand eine besonders große Bedeutung. Das Vorhandensein einer an Gallensäure reichen Galle verbürgt eine rasche und vollkommene Aktivierung des Steapsins des Pankreassaftes, das neutrale Fette in Glycerin und Fettsäuren spaltet. Fettsäuren stellen Erreger des Gallenaustritts dar und ihre Salze — die Seifen — einen Erreger der Gallensekretion.

Der Austritt der Galle in den Zwölffingerdarm.

Während die Gallensekretion ununterbrochen vor sich geht und verschiedenen, nicht nur vom Verdauungskanal ausgehenden Einflüssen unterworfen ist, ist der Gallenaustritt streng an den Eintritt des Mageninhalts in den Zwölffingerdarm geknüpft (Bruno[1]), Klodnizki[2])]. Die einzige Ausnahme von dieser Regel bildet der periodische Austritt von Galle in den Darm (alle $1^1/_2$ –2 –$2^1/_2$ Stunden) bei leerem Magen [Boldyreff[5])]. Der Austritt der Galle in den Zwölffingerdarm kann erforscht werden an Hunden mit einer Fistel des Ductus choledochus nach Pawlow (s. Abschn. „Gewinnung reiner Sekrete der Verdauungsdrüsen" ds. Handb.) sowie an Hunden mit einer Seitenfistel des Zwölffingerdarms nach London[6]) und Cohnheim[7]).

Der Gallenaustritt setzt bei Hunden mit einer Gallengangsfistel nach Pawlow bei Genuß der drei hauptsächlichsten Nahrungsstoffe – Milch, Fleisch und Brot — nach einer gewissen Latenzperiode ein. Nach Klodnizki beträgt die Latenz bei Genuß von 600 ccm Milch 20 Minuten, bei Genuß von Fleisch

[1]) Bruno, G. G.: Die Galle als wichtiges Verdauungsagens. Dissert. St. Petersburg 1898.
[2]) Klodnizki, N. J.: Über den Austritt der Galle in den Zwölffingerdarm. Dissert. St. Petersburg 1902.
[3]) Rost: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 26, S. 710. 1913.
[4]) Klee u. Klüpfel: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 27, S. 285. 1913—1914.
[5]) Boldyreff, W. N.: Die periodische Arbeit des Verdauungsapparats bei leerem Magen. Dissert. St. Petersburg 1904 u. Ergebn. d. Physiol. Jg. 11, S. 182. 1911.
[6]) London: Abderhaldens Handb. d. Bioch. Arbeitsmethoden Bd. III, S. 75. 1910.
[7]) Cohnheim, O.: Zur Technik der Duodenalfisteln. Zeitschr. f. biol. Techn. Bd. 1, S. 268. 1909.

36 Minuten und bei Genuß von Brot 47 Minuten. Vollborth[1]) ist der Ansicht, daß es richtiger wäre, die Latenz bei Milch im ganzen auf 8—9 Minuten anzunehmen. Er führt die Ergebnisse der Versuche Klodnizkis darauf zurück, daß bei den Hunden dieses Forschers außer einer Gallenfistel auch noch eine Magen- oder Duodenalfistel vorhanden war, welche die Beweglichkeit des oberen Abschnittes des Verdauungstraktes beschränkten, ein Umstand, der auf den Übertritt des Mageninhalts in den Darm und die Bewegungen der Gallengänge selbst einen störenden Einfluß haben konnte.

Das Aufhören der Abgabe der Galle in den Darm fällt mit der Beendigung der Verdauung im Magen bzw. Duodenum zusammen.

Den verschiedenen Nahrungsstoffen entspricht ein ihnen eigentümlicher Verlauf des Galleneintritts in das Duodenum.

Bei *Genuß von Milch* steigt nach der Latenzperiode die Menge der ausgeschiedenen Galle in der ersten Stunde steil an. In der zweiten Stunde sinkt sie auf zwei Drittel ihrer ursprünglichen Höhe ab, und in einzelnen Fällen tritt sogar ein zeitweiliger Stillstand der Gallenabgabe ein. In der dritten Stunde nimmt der Austritt von Galle erneut zu und erreicht sein Maximum, um dann, allmählich abfallend, nach 7—8 Stunden ganz aufzuhören. Das erste Anschwellen der Absonderung muß vermutlich auf den Übertritt des Fettes der Milch in das Duodenum zurückgeführt werden. Aller Wahrscheinlichkeit nach sind hier nicht das neutrale Fett selbst, sondern die aus ihm gebildeten Fettsäuren und Seifen als Erreger des Gallenaustritts anzusehen.

Das Absinken der Abgabe von Galle in der zweiten Stunde führt Klodnizki[2]) auf den zu dieser Zeit erfolgenden Übertritt von Milchserum aus dem Magen in den Zwölffingerdarm zurück. Jedoch hat Volborth[3]) gezeigt, daß Milchserum ein, wenn auch nicht sehr energischer, Erreger des Gallenaustritts ist. Die Tatsache des Absinkens des Gallenaustritts selbst unterliegt nicht dem geringsten Zweifel, doch fehlt es einstweilen noch an einer befriedigenden Erklärung dafür. Das Maximum des Gallenaustritts in der dritten Stunde muß auf den Übertritt der Produkte der Caseinverdauung (Peptone) in das Duodenum und auf die Bildung von Fettsäuren und Seifen aus dem Fett der Milch zurückgeführt werden. Alle diese Substanzen stellen Erreger des Gallenaustritts dar.

Die Latenz des Gallenaustritts bei *Genuß von Fleisch* beträgt im Durchschnitt 36 Minuten. Die Kurve des Gallenaustritts erreicht hier rasch (in der ersten oder zweiten Stunde) ihren Höhepunkt und sinkt dann allmählich bis zur 6. bis 7. Stunde gänzlich ab. Die alleinigen Erreger des Gallenaustritts bei Genuß von Fleisch sind anscheinend die Peptone. Die Wirkung der Extraktivstoffe des Fleisches als Erreger des Gallenaustritts ist zweifelhaft.

Der Gallenaustritt nach *Genuß von Brot* beginnt am spätesten, und zwar nach 47 Minuten. Die Kurve des Gallenaustritts hält sich die ganze Zeit über innerhalb niedriger Ziffern, ohne ein bestimmtes Maximum zu haben. Als Erreger des Gallenaustritts erscheinen die sich langsam bildenden Produkte der Verdauung der pflanzlichen Eiweißkörper. Dementsprechend wurde der Gallenaustritt bei Genuß von Brot von Klodnizki[2]) als „träge" charakterisiert. Volborth[3]), der seine Untersuchungen an Hunden anstellte, die gleichzeitig eine Gallenblasenfistel und eine Gallengangsfistel nach Pawlow hatten, legt in den Begriff „träge" eine neue Bedeutung hinein. Nach seinen Befunden nimmt bei Genuß von Brot, im Gegensatz zu dem, was man bei Genuß von Milch und Fleisch beobachtet, die Galle schon von der zweiten Stunde an ihren Weg nicht nur in den Darm, sondern auch in die Gallenblase. Volborth ist der Ansicht, daß bei Genuß von Brot der Muskelapparat der Gallengänge keine energischen Bewegungen ausführt, um die Galle in einer Richtung weiterzutreiben und das Sekret daher ohne weiteres nach beiden Richtungen hin abfließen kann.

Galle enthält ein außerordentlich schwaches proteolytisches und diastatisches Ferment. Die Schwankungen des Gehaltes an diesen Fermenten in verschiedenen Stunden der Sekretionsperiode bei Genuß verschiedener Substanzen sind äußerst unbedeutend. Was das spezifische Gewicht der Galle und ihre festen Bestandteile anbetrifft, so ist die in den ersten Stunden des Gallenaustritts aufgefangene Galle reicher an festen Substanzen und weist ein höheres spezifisches Gewicht

[1]) Volborth, G. V.: Neue Daten zur Analyse der Kurve des Gallenaustritts in den Zwölffingerdarm bei Genuß von Milch. Journ. russe de physiol. Bd. 5, S. 141. 1922.

[2]) Klodnizki: Dissert. St. Petersburg 1902.

[3]) Volborth: Journ. russe de physiol. Bd. 1, S. 63. 1917—1918.

auf, als die in den darauffolgenden Stunden abgesonderte. Die Annahme liegt nahe, daß sich in den ersten Stunden der von der Leber sezernierten Galle in beträchtlicher Menge dickflüssige Blasengalle beimengt.

In den nachstehenden Tabellen sind die Substanzen einander gegenübergestellt, die (A) *wirksame Erreger* und (B) *fragliche Erreger* des Gallenaustritts in den Zwölffingerdarm darstellen.

A. Folgende Substanzen erweisen sich als Erreger des Gallenaustritts in den Zwölffingerdarm.

Milch, Fleisch, Brot und gemischte Nahrung [Bruno[1]), Klodnizki[2]), Cohnheim und Klee[3]), Rost[4]), Klee und Klüpfel[5])].

Produkte der Eiweißverdauung bzw. Peptone [Bruno[1]), Klodnizki[2]), Cohnheim und Klee[3]). Rost[4]), London[6]), Klee und Klüpfel[5])].

Verdauungsprodukte des Pflanzeneiweiß [Bruno[1])].

Fette [Bruno[1]) Klodnizki[2]), Cohnheim und Klee[3]), Klee und Klüpfel[5])].

Rost[4]) erzielte keinen Gallenaustritt bei Einführung von *reinem sterilem Provenceröl* durch die Seitenfistel in das Duodenum, wohl aber bei Darreichung desselben Öls per os oder bei Einführung gewöhnlichen im Handel erhältlichen oder im Laboratorium lange gestandenen Öls in den Zwölffingerdarm. Die Wirkung neutralen Öls war bei den Versuchen von Klee und Klüpfel[5]), die sich der gleichen Methode bedienten, höchst unbedeutend. Offenbar hängt die Wirkung des Öls von den vorhandenen oder sich aus ihm bildenden *Fettsäuren* und möglicherweise *Seifen* ab.

Der Austritt von Galle in den Zwölffingerdarm unter dem Einfluß von *Salzsäure*lösungen bildet bis auf den heutigen Tag Gegenstand von Kontroversen. Sämtliche Forscher, die an Hunden mit einer Fistel des Ductus choledochus nach Pawlow gearbeitet haben, erklären übereinstimmend, daß Einführung von Säure in den Verdauungskanal keinen Austritt von Galle aus der Gangöffnung bewirkt [Bruno[1]), Klodnizki[2]), Volborth[7]), Sawitsch[8])]. Bei kompliziert operierten Hunden mit einer Gallenblasenfistel nach Dastre und einer Fistel des Ductus choledochus nach Pawlow beobachtete Volborth[9]), daß die gesamte durch die Leber zur Ausscheidung gelangende Galle bei Einführung einer Salzsäurelösung per os ihren Weg in die Gallenblase nimmt.

Jedoch beobachtete bereits Cl. Bernard[10]) den Austritt von Galle in den Darm bei Auftragung eines Tropfens Säure auf die Öffnung des Ductus choledochus. Die gleiche Wahrnehmung machte Küthe[11]). Vor nicht allzulanger Zeit hat Okada[12]) im Laboratorium von E. H. Starling bei einem akuten Versuche an einem Hunde den Austritt von Galle in das Duodenum bei Einführung einer Salzsäurelösung in dasselbe festgestellt. Endlich vermochten auch Rost[4]) sowie Klee und Klüpfel[5]) an einem Duodenalfistelhund nach Cohnheim den Gallenaustritt in den Zwölffingerdarm bei Einführung einer Säurelösung in dessen unteren Abschnitt zu konstatieren. Nach Rost ruft die Einführung von 0,3%iger Salzsäure in das Duodenum anfänglich sehr rasch den Ausfluß von Pankreassaft hervor. Nach 5—10 Minuten gelangen geringe Mengen („wenige Tropfen") Galle zum Abfluß. Eine abermalige Säure

[1]) Bruno: Dissert. St. Petersburg 1898.

[2]) Klodnizki: Dissert. St. Petersburg 1902.

[3]) Cohnheim, O. u. Ph. Klee: Zur Physiologie des Pankreas. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 78, S. 464. 1912.

[4]) Rost, F.: Die funktionelle Bedeutung der Gallenblase. Experimentelle und anatomische Untersuchungen nach Cholecystektomie. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 16, S. 710. 1913.

[5]) Klee, Ph. u. O. Klüpfel: Experimenteller Beitrag zur Funktion der Gallenblase. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 17, S. 784. 1913—1914.

[6]) London, E. S.: Weitere Untersuchungen über die Verdauung und Resorption unter normalen und pathologischen Verhältnissen (Arbeit von Bruchanow). Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 87, S. 313. 1918.

[7]) Volborth, G.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1915, S. 293.

[8]) Sawitsch, W. W.: Zum Gallenaustritt. Journ. russe de physiol. Bd. 1, S. 140. 1917—1918.

[9]) Volborth, G.: Journ. russe de physiol. Bd. 1, S. 63. 1917—1918.

[10]) Bernard, Cl.: Leçons de physiologie expérimentale 1856, S. 429.

[11]) Küthe: Studien d. physiol. Instit. zu Amsterdam. 1861. Zitiert nach Fleig: Arch. internat. de physiol. Bd. 1, S. 286. 1904.

[12]) Okada: Journ. of physiol. Bd. 49, S. 457. 1914—1915.

einführung ruft einen noch schwächeren Austritt von Galle sowie auch von Pankreassaft hervor. Dasselbe läßt sich auch bei Hunden ohne Gallenblase, doch mit „Kontinenz" der Galle beobachten. Nach Klee und Klüpfel[1]) gelangt auf Säureeinführung in den Zwölffingerdarm „fast nur Pankreassaft, hier und da etwas Galle" zum Abfluß.

Unwillkürlich drängt sich einem der Gedanke auf, ob nicht die Salzsäure örtlich wirkt, indem sie den Sphincter des Gesamtgallenganges erschlaffen läßt, ähnlich wie sie beispielsweise die Muskulatur des Duodenums zur Erschlaffung bringen kann [Babkin[2])]. Da sich die Galle unter einem gewissen Druck im Gallengangsystem befindet, so ergießt sie sich bei Erschlaffung des Sphincters in unbedeutender Menge in den Darm — ein der Wirkung von Magnesiumsulfat (s. oben) analoger Mechanismus. Bei Hunden mit einer Gallengangfistel nach Pawlow kommt die Säure selbstverständlich nicht in Berührung mit der Papille des Ganges. Von dieser Wirkung muß natürlich die Erregung der Gallensekretion durch Salzsäure völlig gesondert betrachtet werden.

Peptone stellen bei Einführung in den Zwölffingerdarm sowohl Erreger des Gallenaustritts als auch Erreger der Gallensekretion dar (s. oben). Nach Gley[3]) und Asher[4]) regt eine intravenöse Peptoninjektion die Gallenabsonderung an. Da jedoch schwerlich die Peptone als solche aus dem Darmkanal aufgesaugt werden, so kann von einer unmittelbaren Wirkung der Peptone auf die sezernierenden Leberelemente zur Zeit nicht gesprochen werden. Indes beobachtete Eiger[5]) eine Zunahme der Gallensekretion bei Einführung von 1,5% Erepton (Säurehydrolysat aus Casein der Firma Hoffmann La Roche, Basel) in das Blut.

B. Folgende Substanzen erweisen sich als fragliche Erreger des Gallenaustritts in den Zwölffingerdarm oder regen einen solchen überhaupt nicht an.

Extraktivstoffe des Fleisches: Bruno[6]) sieht in ihnen Erreger, Klodnizki[7]), Cohnheim und Klee[8]) stellen dies in Abrede.

Natrium carbonicum in 0,5—1,0%iger Lösung ist unwirksam [Bruno[6]), Klodnizki[7])].

Wasser erweist sich nicht als Erreger [Bruno[6]) Klodnizki[7])].

Rohes Eiweiß regt den Gallenaustritt nicht an, wenn es nicht der Verdauung ausgesetzt wird [Bruno[6])].

Stärke [Bruno[6]), Klodnizki[7])] und Zucker in saurer Lösung [Sawitsch[9])] erweisen sich nicht als Erreger.

Seifen regen nach Cohnheim und Klee[8]) den Gallenaustritt an. Nach Klee und Klüpfel[1]) ruft Sapo medicatus einen äußerst geringen und inkonstanten Gallenaustritt hervor. Aber nach Rost[10]) besitzen Seifen in Form von Natrium oleinicum, Sapo medicatus und Eunatrol eine solche Fähigkeit nicht.

Der Regulationsmechanismus für den Gallenaustritt.

Über den Regulationsmechanismus des Gallenaustritts in den Zwölffingerdarm ist wenig bekannt. Schwerlich kann man jedoch daran zweifeln, daß er nervösen Charakters ist. Der Einfluß der verschiedenen Nerven auf die contractilen Elemente der Blase und Gänge ist oben dargelegt. Die Papille des

[1]) Klee u. Klüpfel: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. d. Chir. Bd. 17, S. 784. 1913—1914.

[2]) Babkin, B. P.: Upon the influence of natural chemical stimuli on the movements of the small intestine. Bull. de l'acad. imper. de Russie 1915, S. 999.

[3]) Gley: Bull. du mus. d'hist. nat. Bd. 3, S. 244. 1897; Bd. 4, S. 278. 1898; Cinquant. de la soc. biol. 1899, S. 701.

[4]) Asher, L. u. A. G. Barbéra: Untersuchungen über die Eigenschaften und die Entstehung der Lymphe. I. Mitt. Zeitschr. f. Biol. Bd. 36, S. 156. 1898. — Asher, L.: Beiträge zur Physiologie der Drüsen. Ebenda Bd. 45, S. 121. 1903; siehe auch die Polemik zwischen Gley und Asher: Asher, L.: Die normalen Erreger der Gallensekretion. Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffwechsels Bd. 6, S. 184. 1911. — Gley, E.: Die Albumosen als Erreger der Sekretion. Ebenda Bd. 6, S. 445. 1911.

[5]) Eiger: Zeitschr. f. Biol. Bd. 66, S. 229. 1915—1916.

[6]) Bruno: Dissert. St. Petersburg 1898.

[7]) Klodnizki: Dissert. St. Petersburg 1902.

[8]) Cohnheim u. Klee: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 78, S. 464. 1912.

[9]) Sawitsch: Journ. russe de physiol. Bd. 1, S. 140. 1917—1918.

[10]) Rost: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 16, S. 710. 1913.

Gallenganges selbst ist außerordentlich leicht durch die schwächsten mechanischen und elektrischen Reize erregbar[1]). Auf einen solchen Reiz reagiert der Sphincter des Gallenganges dadurch, daß er sich schließt. Gleichzeitig kontrahieren sich auch die die Papille umgebenden Muskeln. Bei starken elektrischen Reizen kann auch der gesamte Darm zur Kontraktion gebracht werden.

Verschiedene der normalerweise im Darm vorhandenen chemischen Agenzien sowie auch Magnesiumsulfat wirken auf den Sphincter der Papille ein. Jacobson und Gyndesen[2]) unterzogen den Abfluß der Galle aus der Papille des Gallenganges in das Duodenum einer näheren Untersuchung. Zu diesem Zwecke verbanden sie das zentrale Ende des durchschnittenen Ductus choledochus und verbanden es durch eine Kanüle mit einer Druckflasche. Dies gab ihnen die Möglichkeit, den Druck im Gange vor und nach Anwendung der verschiedenen Substanzen auf die Schleimhaut des Zwölffingerdarms festzustellen. Der Wasserdruck, dem der Sphincter der Papille standhält, beträgt nach ihrer Ansicht in der Regel weniger als 150 mm. Bei Anwendung von 25proz. Magnesiumsulfat erschlafft nicht nur der Sphincter der Papille, sondern auch die sie umgebenden Teile des Zwölffingerdarms. Der Druck im Gange sank bis auf 30 mm Wasser. Eine weniger starke Abschwächung war vorhanden bei Anwendung einer 5proz. Peptonlösung auf die Schleimhaut des Zwölffingerdarms. 0,4 proz. Säure ruft zunächst eine Kontraktion mit Erhöhung des Druckes innerhalb der Ausführungsgänge hervor. Darauf folgt aber eine Erschlaffung des Sphincters und ein stärkeres Absinken des Druckes als bei einer Peptonlösung. Umgekehrt brachte 0,4 proz. Natronlauge eine Kontraktion und eine langanhaltende (bis 2 Min.) Erhöhung des Druckes im Innern der Ausführungsgänge hervor. Cole[3]) hat nachgewiesen, daß der Sphincter Oddi nicht nur unter der Kontrolle des Inhaltes des Duodenums, sondern auch des Magens steht. Der Schluß des Sphincters erfolgt bei Einführung von 0,5proz. Natronlauge oder einer konzentrierten Sodalösung in den Magen — bei unterbundenem Pylorus —, während bei Eingießung von 0,5 proz. Salzsäure eine Erschlaffung eintritt. Eine Ausdehnung des Magens ruft heftige Spasmen des Sphincters hervor. Die Ergebnisse dieser Versuche in bezug auf Säure und Alkali erinnern sehr an die Daten hinsichtlich der Wirkung derselben Substanzen auf den neuromuskulären Apparat des Dünndarms [Babkin[4])]. Bei den Versuchen Coles wurden die motorischen Erscheinungen, die sich im Magen unter dem Einfluß chemischer Erreger zeigten, offenbar an den Zwölffingerdarm weitergeleitet.

Abgesehen von der Wirkung chemischer Erreger, die von der Oberfläche der Duodenalschleimhaut aus den Gallenaustritt anregen, besteht offenbar eine gewisse, noch nicht näher untersuchte Beziehung zwischen den Kontraktionen des Magens und Duodenums und der Tätigkeit der Gallenwege.

Schon Tschelzow[5]), der den Übertritt der Nahrung aus dem Magen in den Zwölffingerdarm an einer unmittelbar beim Übergang des Magens in das Duodenum angebrachten Duodenalfistel beobachtete, stellte die Abhängigkeit der Gallenausscheidung von der Art der Nahrung fest. Beim Übertritt von Fleisch- und Milchnahrung schieden sich große Gallenmengen aus; der Übertritt von Brotbrei wurde fast niemals von einer Gallenausscheidung begleitet. Der Forscher brachte die Ausscheidung der Galle in den Verdauungskanal in

[1]) Auster u. Chron: Americ. journ. of the med. sciences Bd. 164, S. 345. 1922.

[2]) Jacobson u. Gyndesen: Arch. of surg. Bd. 5, S. 374. 1922.

[3]) Cole, W. H.: Relation of gastric content to the physiology of the common duct sphincter. Americ. journ. of physiol. Bd. 72, S. 39. 1925.

[4]) Babkin, B. P.: The influence of natural chemical stimuli on the movements of the alimentary canal. Canad. med. assoc. journ. July 1925, S. 19.

[5]) Tschelzow, M.: Über den Übertritt der Nahrung aus dem Magen in den Zwölffingerdarm. Botkins Klin. Journ. (Boln. gazeta Botkina) 1891.

Zusammenhang mit dem Durchtritt der Nahrung durch den Pylorus, das reflektorisch Kontraktionen der Gallenblase hervorruft.

Nach Ansicht von Klodnizki[1]) reicht das Vorhandensein von Nahrungssubstanzen im Zwölffingerdarm allein noch nicht aus, den Gallenaustritt anzuregen; die Bewegungen des Magens und des Darmes spielen hierbei eine wichtige Rolle.

Gemäß Reach[2]) schließt sich der Sphincter des Ductus choledochus bei Füllung des Magens und öffnet sich bei Entleerung des Magens.

An Hunden mit einer Duodenalfistel nach Cohnheim kann man „nach jeder stärkeren Magenentleerung — beim reflektorischen Pylorusschluß — deutlich das plötzlich einsetzende Fließen von gallig gefärbtem Sekret beobachten" [Klee und Klüpfel[3]) sowie auch bei Cohnheim und Klee[4])].

Außer einer sozusagen örtlichen Kontrolle — aller Wahrscheinlichkeit nach nervösen Charakters — sind die Gallengänge auch Einflüssen, die von der Mundhöhle ausgehen, unterworfen. So haben Cohnheim[5]), Cohnheim und Klee[4]) und Klee und Klüpfel[3]) bei einem Duodenalfistelhunde die Ausscheidung von Galle (sowie auch von Pankreassaft) unter dem Einfluß der Nahrungsaufnahme festgestellt. Er begann 1—2 Minuten nach der Nahrungsaufnahme, noch bevor die Speisemassen im Zwölffingerdarm erschienen. Die Menge der zum Abfluß gelangenden Galle und des abfließenden Pankreassaftes beträgt durchschnittlich 4—5 ccm, zeitweilig bis zu 14 ccm [Klee und Klüpfel[3])].

V. Die Darmsaftsekretion.

Im *Dünndarm* lassen sich zwei Arten von Drüsen unterscheiden: die im Anfangsteil des Zwölffingerdarms gelegenen Brunner*schen Drüsen* und die den ganzen Dünndarm von Anfang bis zu Ende dicht bedeckenden Lieberkühn*schen Drüsen*. Von der Funktion der brunnerschen Drüsen ist im Abschnitt „der Magen" die Rede gewesen. Hier wollen wir nur auf die Tätigkeit der Lieberkühnschen Drüsen näher eingehen.

Die Lieberkühnschen Drüsen haben eine röhrenförmige Struktur. Sie sind mit Cylinderepithel bedeckt, dessen Zellen mit schleimigen Becherzellen vermischt sind. Außerdem wurden in diesen Drüsen von Paneth besondere sezernierende Zellen festgestellt.

Die Methoden der Gewinnung reinen Darmsaftes sind in dem Abschnitt „Gewinnung reiner Sekrete" dargelegt worden.

Erreger der Darmsaftabsonderung.

Wir unterscheiden örtliche *mechanische* und *chemische Erreger* der Darmsaftabsonderung. Außerdem muß festgestellt werden, *welchen Einfluß die in den anderen Teilen des Verdauungskanals vor sich gehenden Prozesse* auf die Sekretion des Darmsaftes aus einem isolierten Dünndarmabschnitt ausüben. Alle genannten Einwirkungen können sowohl auf die physikalische Zusammensetzung des Saftes (dünnflüssige Bestandteile des Saftes, Schleimklümpchen) als auch auf seinen Fermentgehalt von Einfluß sein.

Mechanische Sekretionserreger.

Wird der auf irgendeine Weise isolierte Dünndarmabschnitt eines Hundes keinerlei Einwirkungen unterworfen, so ist die Absonderung des Darmsaftes aus ihm äußerst spärlich, ja es braucht überhaupt keine Absonderung statt-

[1]) Klodnizki: Dissert. St. Petersburg 1902.

[2]) Reach, F.: Der Schließmuskel des Ductus choledochus in funktioneller Beziehung. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 85, S. 178. 1919.

[3]) Klee u. Klüpfel: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 17, S. 784. 1913—1914.

[4]) Cohnheim u. Klee: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 78, S. 464. 1912.

[5]) Cohnheim, O.: Münch. med. Wochenschr. 1907, S. 2581.

zufinden[1]). Dieser Zustand relativer Ruhe des Sekretionsapparates erfährt alle $1^1/_2$–2 Stunden eine Störung durch die „periodische Sekretion", die sich nur bei einem hungernden Tiere beobachten läßt [Boldyreff[2])]. Ein örtlicher mechanischer Reiz regt eine energische Darmsaftabsonderung an [Thiry[1]), Dobroslawin[3]), Glinsky[4]), Schepowalnikow[5])].

Boldyreff[6]) brachte folgende Methode der Gewinnung großer Darmsaftmengen vermittels mechanischer Reizung der Dünndarmschleimhaut in Vorschlag. In das eine Ende einer Thiry-Vellaschen Fistel wird ein Gummiröhrchen eingeführt. Aus dem anderen Ende der Fistel gelangt ein an Fermenten reicher Darmsaft in großen Mengen periodisch zum Abfluß.

Nach Glinsky[4]) regen verschiedene mechanische Reize die Absonderung eines Darmsaftes von verschiedener Zusammensetzung an - bald ist der Gehalt an festen schleimigen Bestandteilen größer, bald der an dünnflüssigen Stoffen.

Orbeli und Sawitsch[7]) konnten an einem Verwundeten, bei dem zeitweilig zwei Thyrische Fisteln vorhanden waren, beobachten, daß ohne mechanischen Reiz Darmsaft nicht zur Absonderung gelangt, bei mechanischer Reizung (Einführung von Marlytampons) dagegen sofort eine Absonderung einsetzte. Der Saft, den man erhielt, war durchsichtig, mit sehr geringem Gehalt an Schleimklümpchen. Die Forscher führen diese Tatsache auf den Zustand chronischer Reizung der isolierten Abschnitte zurück.

Der Einfluß einer mechanischen Reizung der Schleimhaut auf den *Fermentgehalt des Darmsaftes* äußert sich in der Weise, daß jede folgende Saftportion an Fermenten ärmer ist. Ein mechanischer Reiz regt die Darmdrüsen nicht zur Fermentbildung an. Es findet gleichsam eine Ausspülung der bereits vorher angesammelten Fermentvorräte statt. Dieser Einfluß eines mechanischen Reizes ist nachgewiesen für die Enterokinase, Lipase, Amylase [Sawitsch[8])] und das Erepsin [Sawitsch[9])]. Eine Verarmung des menschlichen Darmsaftes an Fermenten (Enterokinase) bei andauernder mechanischer Reizung des Darmabschnitts nahmen Orbeli und Sawitsch[7]) wahr.

Chemische Sekretionserreger.

Nachstehend genannte Substanzen regen, wenn sie mit der Schleimhaut des Dünndarms in Berührung kommen, die Darmsaftabsonderung an.

In den Arbeiten der älteren Forscher findet sich bereits eine Reihe hierher gehöriger Angaben: so beobachteten Leuret und Lassaigne[10]) die Absonderung einer Flüssigkeit bei Einwirkung von Essig auf die Darmschleimhaut.

[1]) Thiry, L.: Eine neue Methode, den Dünndarm zu isolieren. Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss., Wien. Mathem.-naturw. Kl. 1, Bd. 50, S. 77. 1864. — Masloff: Zur Dünndarmverdauung. Unters. a. d. physiol. Inst. d. Univ. Heidelberg Bd. 2, S. 290. 1882. — Schepowalnikow, N. P.: Die Physiologie des Darmsaftes. Dissert. St. Petersburg 1899.

[2]) Boldyreff, W. N.: Die periodische Arbeit des Verdauungsapparates bei leerem Magen. Dissert. St. Petersburg 1904 u. Ergebn. d. Physiol. Bd. 11, S. 182. 1911.

[3]) Dobroslawin, A. D.: Material zur Physiologie des Darmsaftes. Mil. med. journ. (russ.) Bd. 107, S. 80. 1870; siehe auch Unters. a. d. Instit. f. Physiol. u. Hist. in Graz H. 1, S. 73. 1870.

[4]) Glinsky, D. L.: Zur Physiologie des Darmes. Dissert. St. Petersburg 1891.

[5]) Schepowalnikow: Dissert. St. Petersburg 1899.

[6]) Boldyreff, W. N.: Über das Gewinnen großer Mengen fermentreichen Darmsaftes. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 24, S. 93. 1910.

[7]) Orbeli, L. A. u. W. W. Sawitsch: Absonderung und Eigenschaften des menschlichen Darmsaftes. Arch. des sciences biol. Petrograd Bd. 20, S. 76. 1916.

[8]) Sawitsch, W. W.: Die Absonderung des Darmsaftes. Dissert. St. Petersburg 1904.

[9]) Sawitsch, W. W.: Über die Sekretion des Darmerepsins. Nachr. d. P. F. Lessgaftschen Petrograder Wissensch. Inst. Bd. 3, S. 241. 1921.

[10]) Leuret u. Lassaigne: Recherches physiologiques et chimiques pour savoir à l'histoire de la digestion S. 141. 1825; zitiert nach Heidenhain: Hermanns Handb. d. Physiol Bd. V, 1. Teil. 1883.

Thiry[1]) stellte eine safttreibende Wirkung von 0,1 proz. Salzsäure fest, und Brieger[2]) erwies die Sekretion einer schwachalkalischen Flüssigkeit aus der Darmschlinge bei Einführung starker Magnesiumsulfatlösungen (20—50%) in dieselbe. Röhmann[3]) untersuchte an Hunden mit einer Thiry-Vellaschen Fistel den Einfluß der Einführung von Stärke, Rohrzucker und Traubenzucker, sowie von Pepton. Nach seinen Versuchen hängt die Menge des sezernierten Darmsaftes mit der Natur der Substanzen zusammen, die die in den isolierten Darm eingeführte Lösung enthält. Die schwächste Sekretion wird bei Einführung einer Traubenzuckerlösung, eine stärkere bei Rohrzucker und eine noch stärkere bei Stärke und Pepton wahrgenommen. Die Sekretion des Darmsaftes nimmt in der zweiten Stunde zu.

In der neueren Literatur finden sich die folgenden Angaben: Als Erreger der Darmsekretion erweisen sich: Magensaft, 0,25—0,5 proz. Salzsäurelösungen, Senfölemulsion [Leper[4])]; Buttersäurelösungen [Schepowalnikow[5]), Leper[4]), London und Dobrowolskaja[6])]; Triolein, Gliadin Albumose, weitabgebautes Casein, Milchzucker, Erythrodextrin [London und Dobrowolskaja[6])]; oleinsaures Natrium [Frouin[7]), London und Dobrowolskaja[6])]; Äther, Chloralhydrat [Frouin[7])]; Kalomel [Sawitsch[8])]; [Wirkung von Kalomel beim Menschen s. Orbeli und Sawitsch[9])].

Bei Einwirkung vieler der obenangeführten chemischen Agenzien erhält man, *wenn sie in starken Konzentrationen eingeführt werden, eine außerordentliche Steigerung der Sekretion der dünnflüssigen Bestandteile des Saftes* (Erhöhung um weit mehr als das Zehnfache). Die Schleimklümpchen, die an Volumen gewöhnlich 40—50% des Darmsaftes ausmachen, den man auf einen mechanischen Reiz hin erhält, nehmen bei Einwirkung chemischer Erreger auffallend ab und verschwinden bisweilen sogar fast vollständig aus dem Safte [Leper[4])].

Parallel mit der Verstärkung der Absonderung der dünnflüssigen Bestandteile des Saftes findet ein *Absinken seines Fermentgehaltes* statt [Leper[4])]. Diese Abnahme des Fermentgehalts im Safte ist so beträchtlich, daß eine völlige Wiederherstellung der Fermentfunktion des Saftes (erforscht an Enterokinase und Invertin) erst einige Tage nach Benetzung der Schleimhaut der isolierten Darmschlinge, beispielsweise mit Magensaft, eintritt [Leper[4])]. Hierbei kehrt die Absonderung in quantitativer Hinsicht bedeutend früher zur Norm zurück, als es mit der Fermentzusammensetzung des Saftes der Fall ist. Sawitsch[10]) ist geneigt, in dieser Erscheinung eine Hemmung der fermentbildenden Funktion des Darmes zugleich mit einer außerordentlichen Steigerung des Abflusses der dünnflüssigen Saftbestandteile zu sehen.

[1]) Thiry, L.: Sitzungsber .d. Akad. d. Wiss.. Wien. Mathem.-naturw. Kl. I, Bd. 50, S. 77. 1864.

[2]) Brieger: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 8, S. 755. 1878; zitiert nach Heidenhain: Hermanns Handb. d. Physiol. Bd. V, 1. Teil, 1883.

[3]) Röhmann, F.: Über Sekretion und Resorption im Dünndarm. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 41, S. 411. 1887.

[4]) Leper, G. Ch.: Zur experimentellen Pathologie der Darmabsonderung. Dissert. St. Petersburg 1904.

[5]) Schepowalnikow: Dissert. St. Petersburg 1899.

[6]) London, E. S. u. N. A. Dobrowolskaja: Studien über die spezifische Anpassung der Verdauungssäfte. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 68, S. 374. 1910.

[7]) Frouin, A.: Action directe et locale des acides, des savons, de l'éther, du chloral introduites dans une anse intestinale. Action à distance de ces substances sur la sécrétion entérique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 56, S. 461. 1904.

[8]) Sawitsch: Dissert. St. Petersburg 1904. — Sawitsch: Kalomel als Erreger der Absonderung des Darmsaftes. Sammelwerk zu Ehren von A. A. Netschajew. Petrograd 1922.

[9]) Orbeli u. Sawitsch: Arch. des sciences biol. Petrograd Bd. 20, S. 76. 1916.

[10]) Sawitsch: Sammelwerk zu Ehren von A. A. Netschajew. Petrograd 1922.

Selbstverständlich ist unter normalen Verdauungsbedingungen die Konzentration der Mehrzahl der obenangeführten chemischen Agenzien bedeutend niedriger. Nichtsdestoweniger üben sie auf die Absonderung des Darmsaftes ihren Einfluß aus. So injizierten Frouin und Medeiros[1]) Hunden mit einer Thiryschen Fistel Salzsäure oder Weinsäure, indem sie diesen Säuren Pepton oder Rohrzucker bzw. Lactose beimengten. Pepton setzte die sekretorische Wirkung der Salzsäure herab, erhöhte jedoch die Wirkung organischer Säuren. Rohrzucker erhöhte nur die Wirkung organischer Säuren, während Lactose die Wirkung beider Säurearten verstärkte. Nach Ansicht der Forscher erklären diese Beziehungen die schwache Sekretion des Darmsaftes sowie auch des Pankreassaftes bei den Fleischfressern (Bindung der Salzsäure des Magensaftes durch Peptone) und die starke Sekretion der entsprechenden Drüsen bei den Pflanzenfressern.

Auf die Bedeutung der verschiedenen Bestandteile der Nahrung für die Absonderung des Darmsaftes weisen bis zu einem gewissen Grade auch die Versuche von London und Krym[2]) hin. London und Krym führten in den Dünndarm eines Hundes Nahrungsstoffe von verschiedener chemischer Natur ein, die sie aus einer Jejunalfistel eines Hundes nach Genuß eines Gemisches von Fleisch, Stärke und Fett erhalten hatten. Diese Nahrungsbestandteile führten bei Einwirkung vom unteren Jejunum resp. Ileum aus zur Absonderung von Duodenalsäften (nicht nur Darmsaft, sondern auch anderen sich in den Zwölffingerdarm ergießenden Säfte), deren Menge von der Natur der eingeführten Nahrungsstoffe abhing.

Eine Anpassung der Fermente an die Art des Erregers vermochten London und Krym nicht festzustellen. Ein örtlicher kombinierter mechanischer und chemischer Reiz auf den Thiry-Vellaschen Darmausschnitt trägt nach Gorodiskaja[3]) nur dazu bei, die Fermentvorräte abzuleiten, regt jedoch das Drüsenepithel nicht zur Fermentbildung an. Daher fand — wenigstens bei ihren Versuchen — eine spezifische Anpassung an den Erreger nicht statt.

Erregung der Sekretion der Darmsaftfermente.

Bevor wir zu einer Untersuchung der Einflüsse übergehen, die von den anderen Abschnitten des Verdauungskanals aus auf die Darmsaftsekretion einwirken, wollen wir uns kurz mit den Umständen bekannt machen, die zur Erzeugung der Fermente des Darmsaftes beitragen.

Wie wir gesehen haben, führen mechanische Reizung und starke chemische Reize zu einer Verarmung des Darmsaftes an Fermenten: sie regen allein die Absonderung flüssiger Saftbestandteile an. Allein man kann sich schwer vorstellen, daß bei normalen Verdauungsbedingungen diese beiden natürlichen Erreger eine so auffallende Verarmung des Sekrets an seinen wertvollsten Bestandteilen hervorbringen sollten. Und in der Tat ist dies auch nicht der Fall. Unter den Substanzen, die im Darmkanal unter normalen Verdauungsbedingungen stets vorhanden sind, gibt es Stoffe, welche die Fermentsekretion anregen.

Einen *Erreger der Enterokinasesekretion* stellt der *Pankreassaft* dar [Sawitsch[4])]. Darmsaft, der, wenn er längere Zeit hindurch mit einem Gummiröhrchen aus einer Thiryschen Fistel aufgefangen wird, an Enterokinase verarmt, stellt seine Fähigkeit, zymogenen Pankreassaft zu aktivieren, nach 5—10 Minuten langer

[1]) Frouin, A. u. M. de Medeiros: Influence des produits de digestion des albuminoides et des sucres sur le pouvoir sécrétoire des acides sur l'intestin. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 68, S. 174. 1910.

[2]) London, E. S. u. R. S. Krym: Studien über die spezifische Anpassung der Verdauungssäfte. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 68, S. 371. 1910.

[3]) Gorodiskaja, G. J.: Über die spezifische Anpassungsfähigkeit der Darmsaftsekretion. Vračebnoe delo 1923, S. 11.

[4]) Sawitsch: Dissert. St. Petersburg 1904.

Benetzung der Darmschlinge mit Pankreassaft wieder her. *Die Wirkung des Pankreassaftes ist eine spezifische*, da keine von den anderen Substanzen, die im Chymus des Dünndarmes vorkommen können, den Enterokinasegehalt im Darmsaft erhöht. Nur in den *Leukocyten* stellte Sawitsch[1]) ein Ferment fest, dessen Einführung in die isolierte Dünndarmschlinge eines Hundes den Enterokinasegehalt im Darmsaft erhöhte. Dieser Umstand deutet darauf hin, daß das Ferment der Leukocyten dem Trypsin des Pankreassaftes nahe steht.

Auf Grund der Versuche mit Benetzung der Darmschleimhaut mit Pankreassaft, in dem Lipase und Amylase zertört waren und der nur noch Trypsin enthielt, gelangt Sawitsch zu dem Schlusse, daß Trypsin sowohl in aktiver wie in inaktiver Form als Erreger der Enterokinasebildung anzusehen ist. Die Proteasen der anderen Verdauungssäfte (Pepsin, Gallenprotease) sind unwirksam.

Den Einfluß des Pankreassaftes auf die Enterokinaseerzeugung konnten Orbeli und Sawitsch[2]) auch am Menschen konstatieren.

Eine lokale Reizung der Darmschleimhaut hat eine außerordentliche Bedeutung für die Darmsaftabsonderung[Frouin[3]), Foà[4]), Mariconda[5]), Sawitsch[6]). Eine besonders große Rolle spielt die lokale Reizung der Schleimhaut mit Pankreassaft bei der Enterokinaseerzeugung. Bei einem Hunde mit einer mehrere Jahre nicht benutzten Thiryschen Dünndarmfistel rief ein erneut angewandter mechanischer Reiz eine Saftabsonderung hervor und erhöhte den Enterokinasegehalt im Safte etwas. Jedoch nur bei Benetzung des Darmstückes mit Pankreassaft erreichte die Enterokinaseerzeugung wieder ihren normalen Wert [Sawitsch[7])].

Der Gehalt an *Erepsin* im Darmsafte nimmt — gleich den anderen Fermenten — bei andauernder mechanischer Reizung der Dünndarmschleimhaut (z. B. Einführung eines Drainageröhrchens in eine Thirysche Fistel) allmählich ab, doch geht die Abnahme der verschiedenen Fermente mit verschiedener Schnelligkeit vor sich. Eine Abschwächung der ereptischen Fähigkeit des Saftes tritt bedeutend langsamer ein als eine solche der Fähigkeit, cymogenen Pankreassaft zu aktivieren (Enterokinase) oder neutrales Fett zu spalten (Lipase). Bei sehr lange fortgesetztem Auffangen des Saftes vermittels eines Drainageröhrchens aus einer Thiryschen Fistel kommt es niemals zu einem Verschwinden des Erepsins, wie dies mit anderen Fermenten der Fall zu sein pflegt [Sawitsch[8])].

Als Erreger der Erepsinsekretion erweisen sich die Produkte der peptischen [Sawitsch[8]), Krestownikow[9])] und besonders der tryptischen Eiweißverdauung [Sawitsch[8])].

[1]) Sawitsch, W. W.: Über das Ferment der Leukocyten. Bull. de l'acad. des sciences de Russie 1920, S. 353.

[2]) Orbeli u. Sawitsch: Arch. des sciences biol. Petrograd Bd. 20, S. 76. 1916.

[3]) Frouin, A.: Sur les variations de la sécrétion du suc intestinal. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 58, S. 653. 1905.

[4]) Foà, C.: Sull' erepsine del succo enterico e sulla scomprasa di alcuni fermenti intestinali in un' ansa del Vella da lungo tempo isolato. Arch. di fisiol. Bd. 5, H. 1. 1908.

[5]) Mariconda, P.: Über das funktionelle Verhalten eines Darmsegmentes nach einer langen Periode funktioneller Untätigkeit. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 82, S. 406. 1912.

[6]) Sawitsch, W. W.: Der örtliche Reiz als Hauptursache der Darmsaftsekretion Russkij Vrač. 1912, Nr. 38.

[7]) Sawitsch: Russkij Vrač. 1912, Nr. 38. — Sawitsch: Über die Bedingungen der Beständigkeit der Fermentzusammensetzung des Darmsaftes. Journ. russe de physiol. Bd. 5, S. 279. 1923.

[8]) Sawitsch, W. W.: Über die Absonderung des Darmerepsins. Nachr. d. Petrograder P. F. Lesgaftschen Wissensch. Inst. Bd. 3, S. 241. 1921.

[9]) Krestownikow, A. N.: Zur Frage der Absonderung des Darmerepsins. Nachr. d. Petrograder P. F. Lesgaftschen Wissensch. Inst. Bd. 3, S. 247. 1921.

Nach Groen[1]) wird der Darmsaft bei Einführung von Stärkesubstanzen in den isolierten Dünndarmabschnitt reicher an Amylase. [Vgl. auch die Einwendungen Londons[2]) gegen diese Auffassung und die Erwiderung Groens[3])].

Die Einführung eines Gemisches von Galle und Oleinsäure in die isolierte Dünndarmschlinge erhöht den Gehalt an Lipase im Darmsaft, was Lombroso[4]) auf den Einfluß der Oleinsäure zurückführt. Nach der Ansicht von Jansen[5]) ist die Steigerung der Lipaseerzeugung in diesem Falle nicht der Fettsäure, sondern der Galle (nämlich der Cholsäure) zuzuschreiben. Da jedoch die Galle in vitro die Wirkung der Darmlipase erhöht [entgegen der Ansicht Boldyreffs[6]), doch im Einklang mit der Auffassung von Frouin[7]), Kalaboukoff und Terroine[8]), Jansen[5]), Orbeli und Tjetjajewa[9])], äußerte Orbeli[10]) Bedenken hinsichtlich des Einflusses der Galle auf die Enterolipaseerzeugung und zeigte experimentell, daß keinerlei Grund vorhanden ist, in der Galle einen die Lipaseerzeugung erhöhenden spezifischen Erreger der Dünndarmschleimhaut zu sehen.

Das Vorhandensein von *Lactase* in der fetalen Schleimhaut [Porcher und Tapernoux[11]), Ibrahim[12]) sowie in der Schleimhaut und im Darmsaft junger und ausgewachsener Tiere Pautz und Vogel[13]), Röhman und Lappe[14]), Portier[15]), Sawitsch[16])] ist einwandfrei festgestellt worden.

Einen Erreger der Lactaseerzeugung stellt nach Ansicht von Foà[17]) die Galaktose dar [s. auch Bompiani[18])]. Indes muß der Zucker mit der Schleimhaut des Dünndarmes in Berührung kommen, wenn die Lactaseerzeugung eine

[1]) Groen, L. J. te: Die Adaption der Entero-amylase an den chemischen Reiz. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 89, S. 91. 1914.

[2]) London, E. S.: Eine Bemerkung aus Anlaß der Arbeit von L. J. te Groen: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 89, S. 511. 1914.

[3]) Groen, L. J. te: Antwort auf die Bemerkung von Prof. London: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 90, S. 309. 1914.

[4]) Lombroso, U.: Sur la lipase de la sécrétion intestinale. Arch. ital. de biol. Bd. 50, S. 445. 1908.

[5]) Jansen, B. C. P.: Beitrag zur Kenntnis der Enterolipase. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 68, S. 400. 1910. Vgl. auch Lombroso, U.: Contribution alla fisiologia dell'intestino. Arch. di farmacol. sperim. e science aff. Bd. 13, H. 2/3. 1912.

[6]) Boldyreff, W.: Die Lipase des Darmsaftes und ihre Charakteristik. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 50, S. 394. 1912.

[7]) Frouin, A.: Saponification des graisses neutres dans l'intestin isolé, action favorisante de la bille. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 61, S. 665. 1906.

[8]) Kalaboukoff, L. u. E. F. Terroine: Sur l'activation des ferments par la lécithine. II. Action de la lécithine sur les lipases gastrique et intestinale. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 63, S. 617. 1907.

[9]) Orbeli, L. A. u. M. B. Tjetjajewa: Zur Charakteristik der Lipase des Darmsaftes. Arch. des sciences biol. Petrograd Bd. 20, S. 87. 1916.

[10]) Orbeli, L. A.: Stellt die Galle einen Erreger der Absonderung der Darmlipase dar? Arch. des sciences biol. Petrograd Bd. 20, S. 55. 1916.

[11]) Porcher Ch., et A. Tapernoux: Sur l'apparition de la lactase dans l'intestin pendant la vie foetale. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83, S. 420. 1920.

[12]) Ibrahim, J.: Die Doppelzuckerfermente (Lactase, Maltase, Invertin) beim menschlichen Neugeborenen und Embryo. 1. Mitt. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 66, S. 19. 1910 u. 2. Mitt. ebenda Bd. 66, S. 37. 1910.

[13]) Pautz, W. u. J. Vogel: Über die Einwirkung der Magen- und Darmschleimhaut auf einige Biosen und Raffinose. Zeitschr. f. Biol. Bd. 32, S. 304. 1895.

[14]) Röhman u. Lappe: Die Lactase des Dünndarms. Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 28, S. 2506. 1895.

[15]) Portier: Rechèrches sur la lactase. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 50, S. 387. 1898.

[16]) Sawitsch, V.: Sur la lactase du suc intestinal du chien. Arch. des sciences biol. Petrograd Bd. 20, S. 64. 1916.

[17]) Foà, C.: Récherche sulla lattasi intestinale. Arch. di fisiol. Bd. 8, S. 121. 1910.

[18]) Bompiani, R.: Sugli adattam. enzim. Arch. di farmacol. sperim. e science aff. Bd. 19, S. 423.

Steigerung erfahren soll. Sawitsch[1]) beobachtete jedoch bei Hunden eine Anhäufung von Lactase in der Schleimhaut des isolierten Darmabschnittes während der Verdauung.

Über die Erregung der Produktion von *Phosphoglycerase* (Glycerophosphatase) [Clementi[2])] ist nichts bekannt.

Veränderungen der Darmsaftsekretion unter dem Einfluß von Einwirkungen aus anderen Teilen des Verdauungskanals.

Die lokale Reizung der Schleimhaut bildet einen Hauptfaktor für die Erregung der Darmsaftsekretion. Wir vermochten dies sowohl in quantitativer wie auch qualitativer Hinsicht festzustellen. Jedoch fehlt es nicht an Hinweisen darauf, daß Prozesse, die in anderen Teilen des Darmkanals vor sich gehen, auf die Menge und die Beschaffenheit des in dem isolierten Dünndarmabschnitt zur Absonderung kommenden Saftes einen Einfluß ausüben. Diese Einflüsse sind im allgemeinen schwach und treten nicht immer in die Erscheinung. So nahm Schepowalnikow[3]) keine auffallenden Schwankungen in der Sekretion aus einer Thiryschen Fistel eines Hundes bei Aufnahme verschiedenartiger Nahrung wahr. Sawitsch[4]), Frouin[5]), Lombroso[6]), Groen[7]) vermochten nicht, einen Einfluß verschiedener Nahrungsstoffe und verschiedener Diätformen auf die Fermentzusammensetzung des Darmsaftes festzustellen.

Bei einigen Nahrungsstoffen, namentlich *bei Fettnahrung* (Sahne, Provenceröl), rief jedoch derselbe mechanische Reiz (Drainageröhrchen) eine stärkere Absonderung von Darmsaft aus der Thiryschen Fistel hervor als in den Kontrollversuchen. Andererseits steht auch die *Fermentzusammensetzung des Saftes* unter dem Einfluß von Prozessen, die fern von dem sezernierenden Darmstück vor sich gehen. So hat, wenn man durch einen mechanischen Reiz (Drainageröhrchen) die Vorräte an Fermenten, beispielsweise Enterokinase, Erepsin, Lactase im Darmsaft erschöpft und darauf das Auffangen des Saftes zeitweilig unterbricht, bei Wiederaufnahme des Auffangens des Saftes mittels eines Röhrchens die Fermentkonzentration fast keine Veränderung erfahren. Anders ist das Resultat, wenn man dem Hunde während der Unterbrechung zu fressen gibt. Die Vorräte an Fermenten in der isolierten Darmschlinge wachsen in diesem Falle an, obwohl die Speisen mit der Schleimhaut des isolierten Darmstückes natürlich nicht in Berührung kommen [Sawitsch[8])]. Außer bei der Nahrungsaufnahme erhält man einen analogen Effekt bei einem Tiere, das durch Anblick, Geruch usw. der Nahrung gereizt wird oder dem in den Magen Säure und Pankreassaft eingeführt werden, d. h. also in Fällen, in denen Pankreassaft zur Absonderung gelangt. Eine Einführung von Pankreassaft ins Rectum ist unwirksam [Sawitsch[1])]. Eine Verstärkung der Sekretion der Darmsaftfermente nach erfolgter Nahrungsaufnahme ist von Orbeli und Sawitsch[9]) beim Menschen mit einer Darmfistel festgestellt worden. In Anbetracht all dieser Tatsachen

[1]) Sawitsch: Arch. des sciences biol. Petrograd Bd. 20, S. 64. 1916.

[2]) Clementi, A.: Sur un nouveau ferment propre du suc entérique: la phosphoglycerase. Arch. internat. de physiol. Bd. 22, S. 121. 1923.

[3]) Schepowalnikow: Dissert. St. Petersburg 1899. Näheres siehe Babkin: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. Berlin 1914.

[4]) Sawitsch: Dissert. St. Petersburg 1904.

[5]) Frouin, A.: La sécrétion et l'activité kinasique du suc intestinal ne sont pas modifiées par le régime. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 58, S. 1025. 1905.

[6]) Lombroso: Arch. di farmacol. sperim. e science aff. Bd. 13, H. 2/3. 1912.

[7]) Groen: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 89, S. 91. 1914.

[8]) Sawitsch: Dissert. St. Petersburg 1904; Nachr. d. Petrograder P. F. Lesgaftschen Wissensch. Inst. Bd. 3, S. 241. 1921; Arch. des sciences biol. Petrograd Bd. 20, S. 64. 1916.

[9]) Orbeli u. Sawitsch: Arch. des sciences biol. Petrograd Bd. 20, S. 76. 1916.

erscheint die Auffassung Deelmanns[1]) — der die Daten Lombrosos (l. c.) bestätigt — daß sich die Erregung der Darmsekretion nur auf den Ort der Einwirkung des Erregers beschränkt, nicht überzeugend.

Jedoch ist dieser Einfluß „à distance" auf die Fermentzusammensetzung des Saftes bedeutend schwächer als die unmittelbare lokale Einwirkung der spezifischen Agenzien auf die Schleimhaut des Darmes. Außerdem ist dieser Einfluß nicht ausreichend zur Aufrechterhaltung einer normalen Tätigkeit des isolierten Darmstückes während einer längeren Zeit. In der Regel gibt nach Ablauf von 3—4 Jahren ein Hund mit einer Thiryschen oder Thiry-Vellaschen Fistel beispielsweise außerordentlich wenig Enterokinase bei lokalem mechanischen Reiz. Erst eine systematische lokale Anwendung spezieller Erreger stellt die früheren Verhältnisse wieder her [Sawitsch[2])]. Somit *kommt den örtlichen mechanischen und chemischen Reizen die Bedeutung eines wesentlichen Faktors in bezug auf die Sekretion des Darmsaftes und seiner Fermente zu.*

Sawitsch[3]) hat gezeigt, daß die Erregung der Enterokinasesekretion durch Pankreassaft offenbar ohne Beteiligung des Nervensystems vor sich gehen kann (Versuche an einer denervierten Darmschlinge, Versuche an einem atropinisierten Tiere usw.). Daher muß man annehmen, daß das Trypsin auf die Drüsenzellen des Darmes selbst einwirkt und damit zur Bildung einer besonderen Substanz in ihnen beiträgt, unter deren Einwirkung die Zelle Enterokinase erzeugt. Diese Substanz gelangt vermutlich zum Teil auch ins Blut, wodurch sich in einzelnen Fällen auch die Erregung der Absonderung sowohl von flüssigen Saftbestandteilen als auch von Fermenten aus anderen Teilen des Darmkanals erklärt. Die Bedingungen, die dieser Wirkung „à distance" wahrscheinlich zugrunde liegen, sollen weiter unten einer Betrachtung unterzogen werden.

Der Mechanismus der Darmsaftsekretion.

Der Mechanismus der Darmsekretion ist offenbar ein zweifacher; ein nervöser und ein humoraler. Es liegen Daten vor, die sowohl für den ersteren als auch für den zweiten sprechen.

Eine *Beteiligung des Nervensystems* an der Absonderung des Darmsaftes muß angenommen werden im Falle einer lokalen mechanischen Reizung der Darmschleimhaut, die sich nicht auf die benachbarten Darmteile erstreckt. Da eine Durchtrennung der Nn. vagi ohne Einfluß auf die Darmsaftabsonderung ist [Glinsky[4])], muß die Erregung der Sekretion dem lokalen Nervenplexus zugeschrieben werden. Gleiche Verhältnisse lassen sich offenbar auch bei lokaler chemischer Reizung der Darmschleimhaut beobachten.

Eine *elektrische Reizung der Darmschleimhaut* regt die Absonderung des Darmsaftes an [Thiry[5]), Masloff[6]), Dobroslawin[7]), Schepowalnikow[8])].

Savitsch und Sochestvensky[9]) haben an akuten Versuchen dargetan, daß die *Reizung der Nn. vagi durch einen Induktionsstrom* bei einer Katze *die Absonderung eines Darmsaftes* mit erhöhtem Fermentgehalt *anregt.*

[1]) Deelmann, H. T.: Einige Versuche mit Omegadarmfisteln nach Lombroso an Hunden. Zeitschr. f. Biol. Bd. 63, S. 540. 1914.

[2]) Sawitsch: Russkij Vrač. 1912, Nr. 38; Journ. russe de physiol. Bd. 5, S. 279. 1923.

[3]) Sawitsch, W. W.: Der Mechanismus der Wirkung des Pankreassaftes auf die Kinaseabsonderung. Journ. russe de physiol. Bd. 3, S. 54. 1921.

[4]) Glinsky: Dissert. St. Petersburg 1899.

[5]) Thiry: Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss., Wien. Mathem.-naturw. Kl. I. Bd. 50, S. 77. 1864.

[6]) Masloff: Unters. a. d. physiol. Inst. d. Univ. Heidelberg Bd. 2, S. 209. 1882.

[7]) Dobroslawin: Militär-medizinisches Journ. Bd. 107, S. 80. 1876.

[8]) Schepowalnikow: Dissert. St. Petersburg 1899.

[9]) Savitch, V. V. u. N. A. Sochestvensky: L'influence du nerf vague sur la sécrétion de l'intestin. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 80, S. 508. 1917. — Savitch, V. V. u. N. A. Sochestvensky: Der Einfluß eines Reizes des N. vagus auf die Sekretion der Darmfermente. Journ. russe de physiol. Bd. 3, S. 43. 1921. — Savitch, V. V. u. N. A. Sochestvensky: Zur Innervation der Dünndarmsekretion. Arch. des sciences biol. Petrograd Bd. 21, S. 321. 1917.

Die Absonderung des Darmsaftes beginnt bei rhythmischer Reizung der Nn. vagi nach einer langen Latenzperiode, die im Durchschnitt $1-1^1/_2$ Stunden beträgt (die selbständige Absonderung unter experimentellen Bedingungen tritt nach 4—5 Stunden in Erscheinung; sie ist bedeutend schwächer als die, welche bei Reizung der Nerven eintritt). Bei Reizung der Nerven erhöht sich im Safte der Gehalt an Fermenten (Enterokinase, Lipase und Erepsin). Atropin hebt die Wirkung der Reizung des Nerven nicht, setzt jedoch die Saftmenge bedeutend herab und wirkt noch auffallender auf den Fermentgehalt im Safte ein.

Somit hat das Nervensystem zweifellos einen Einfluß auf die Absonderung des Darmsaftes. [Noch nicht völlig aufgeklärt ist der Zusammenhang zwischen den sekretorischen und motorischen Funktionen des Dünndarms[1])].

Bemerkt muß noch werden, daß die Einführung von *Pilocarpin* in das Blut eine reichliche Darmsaftsekretion hervorruft — eine zuerst von Masloff[2]) und von vielen Forschern wiederholt festgestellte Tatsache. Nach Sawitsch[3]) regt Pilocarpin nur die Absonderung flüssiger Saftbestandteile an. Ganz wie beim mechanischen Reiz verarmt der Saft allmählich an Fermenten.

Die Beteiligung des humoralen Mechanismus an der Darmsaftsekretion.

Es fehlt nicht an Tatsachen, die auf die Möglichkeit des Vorhandenseins einer humoralen Erregung der Sekretion der Lieberkühnschen Drüsen hinweisen. Der Zwölffingerdarm sondert bei Einführung von Sekretin in das Blut Saft ab [Delezenne und Frouin[4])]. Botazzi und Gabriele[5]) brachten die Darmsaftsekretion durch Einführung eines wässerigen Extrakts der Darmschleimhaut in das Blut und Frouin[6]) durch Einführung von Darmsaft in das Blut zur Anregung. Offenbar handelt es sich in allen diesen Fällen um die Wirkung des Secretins, das nach Volborth[7]) einen normalen Bestandteil des Darmsaftes darstellt.

Man kann somit annehmen, daß die Sekretion des Darmsaftes sowohl nervösen als auch humoralen Einflüssen unterworfen ist — eine Auffassung, die seinerzeit auch Fleig[8]) vertreten hat. Jedoch sind die Wechselbeziehungen zwischen diesen Mechanismen sehr kompliziert und noch lange nicht aufgeklärt. Wir wollen hier einige Fälle näher betrachten, die diese Wechselbeziehungen beleuchten.

Wie wir wissen, stellt die lokale Reizung einen der hauptsächlichsten Erreger der Darmsaftsekretion dar. Indes ist weiter oben auf Tatsachen hingewiesen worden, die zweifellos dafür sprechen, daß der isolierte Darmabschnitt in gewissen Fällen von anderen Teilen des Darmkanals ausgehenden Einflüssen unterworfen ist (beispielsweise eine Verstärkung der Absonderung aus der Thiry-Vellaschen Fistel bei Fettnahrung). Außerdem beginnt bei sehr starker mechanischer Reizung des Darmkanals (z. B. bei Durchfall) der isolierte Abschnitt spontan Saft abzusondern [Schepowalnikow[9])]. Wie sind diese Erscheinungen zu erklären?

[1]) Siehe auch B. P. Babkin: Wechselbeziehungen zwischen den sekretorischen und motorischen Prozessen im Verdauungskanal. Sammelwerk zu Ehren von J. P. Pawlow. Arch. des sciences biol. 1925. — Melik-Megraboff, A.: Zur Frage der Innervation der Bewegung des Dünndarms und der Sekretion seiner Drüsen bei rhythmischem Tetanisieren der Nn. vagi. Ber. d. wissensch. Forschungsinst. in Odessa Bd. 1, S. 9. 1923.

[2]) Masloff: Unters. a. d. physiol. Inst. d. Univers. Heidelberg Bd. 2, S. 290. 1882.

[3]) Sawitsch: Dissert. St. Petersburg 1904.

[4]) Delezenne, C. u. A. Frouin: La sécrétion physiologique du suc intestinal. Action de l'acide chlorhydrique sur la sécrétion duodénale. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 56, S. 319. 1904.

[5]) Botazzi, F. u. L. Gabrieli: Recherches sur la sécrétion du suc enterique. Arch. internat. de physiol. Bd. 3, S. 156. 1905.

[6]) Frouin, A.: Action du suc intestinal sur la sécrétion entérique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 58, S. 702. 1905.

[7]) Volborth: Americ. journ. of physiol. Bd. 72, S. 331. 1925.

[8]) Fleig: Arch. internat. de physiol. Bd. 1, S. 286. 1904.

[9]) Schepowalnikow: Dissert. St. Petersburg 1899.

Die Versuche von Delezenne und Frouin[1]) sowie Frouin[2]) einerseits und die Versuche Brynks[3]) andererseits brachten Sawitsch[4]) auf den Gedanken der Existenz *sekretionshemmender Darmnerven.* Die französischen Forscher, die an Hunden mit mehreren Thiryschen Fisteln arbeiteten, nahmen bei Einführung von Salzsäure, Seife, Äther oder Chloral in eine der Fisteln eine Absonderung von Darmsaft aus der anderen Fistel wahr. Brynk stand ein Hund mit nur einer Thiry-Vellaschen Fistel zur Verfügung. Er vermochte nicht, an seinem Versuchstier die Befunde von Delezenne und Frouin zu bestätigen. Die isolierte Darmschlinge reagierte nur auf örtliche Reize. Gestützt auf die Daten von Moreau u. a.[5]), die nach Entnervung des Dünndarms eine paralytische Sekretion beobachteten, die durch die Beseitigung der hemmenden Impulse erklärt werden kann, gelangte Sawitsch zu der Überzeugung, daß die Verschiedenheit in der Auffassung zwischen Delezenne und Frouin und Brynk auf das Maß der Schädigung des Nervensystems des Darmkanals bei Anlegung der Darmfisteln zurückzuführen ist. Bei den Versuchen von Delezenne und Frouin hatte der Hund mehrere Thirysche Fisteln; bei Brynk hatte das Tier nur eine isolierte Darmschlinge. Offenbar waren im ersteren Falle mehr Nervenverbindungen beschädigt als im zweiten. Eine experimentelle Nachprüfung dieser Annahme durch Sawitsch ergab folgende interessante Resultate. Bei Hunden mit entferntem Plexus solaris und Ganglion mesentericum superior, resezierten Nn. splanchnici und zwei Thiry-Vellaschen Fisteln rief die Nahrungsaufnahme stets eine Saftabsonderung aus den isolierten Darmstücken hervor. Diese Versuche bringen Sawitsch auf den Gedanken, daß hemmende Nerven der Darmdrüsen nicht nur überhaupt vorhanden sind, daß sie sich vielmehr stets in einem gewissen Tonus befinden. Unter normalen Verhältnissen hebt nur eine lokale Reizung diesen Tonus auf und ermöglicht damit das Auftreten einer Sekretion. Somit stellt die Hemmung einen unumgänglichen Faktor der spezialisierten örtlichen Reaktion dar. Andererseits unterstreichen diese Versuche auch die Bedeutung des humoralen Mechanismus, da eine Erregung der Sekretion aus den entnervten Darmschlingen bei Nahrungsaufnahme offensichtlich nur durch das Blut vermittelt werden kann.

Durch derartige hemmende Nerveneinflüsse erklärt Sawitsch[6]) nicht nur den Mechanismus der allmählichen Abnahme der Saftmenge, die von dem isolierten Darmstück abgesondert wird, sondern auch den Mechanismus des Absinkens der Fermentkraft des Saftes. So hält beispielsweise nur eine systematische Benetzung der Darmschleimhaut mit Pankreassaft den normalen Gehalt an Enterokinase im Safte aufrecht. Jedoch ergab sich bei einem Hunde mit entferntem Plexus coeliacus, resezierten Nn. splanchnici und zwei Thiry-Vellaschen Fisteln selbst 5 Jahre nach der Operation keine Abnahme der Enterokinase im Safte. Nahrungsaufnahme äußerte sich bei diesem Hunde stets in einer Steigerung der Sekretion der isolierten Darmabschnitte. Somit werden normalerweise den die Fermenterzeugung anregenden örtlichen Einflüssen hemmende nervöse Einflüsse entgegengestellt, die auf die Erzeugung der Fermente hemmend einwirken. Dieser Mechanismus verbürgt eine streng lokale Reaktion der Schleimhaut auf den auf sie einwirkenden Erreger. Bei Zerstörung der Nervenverbindungen des Darmes jedoch fallen die hemmenden Nerveneinflüsse fort, und der sekretorische Apparat des Darmes beginnt unter dem Einfluß von Impulsen, die von anderen Teilen des Darmkanals ausgehen, in Tätigkeit zu treten, sowohl durch Absonderung flüssiger Saftbestandteile als auch durch Erzeugung von Fermenten. In der Norm sind diese Einflüsse völlig maskiert.

Orbeli[7]) kommt, indem er die *periodische Sekretion der Darmdrüsen* analysiert, zu dem Schlusse, daß der Mechanismus ihres Entstehens ein gemischter ist, ein nervös-humoraler. So bleibt in der entnervten Darmschlinge die periodische Tätigkeit aufrechterhalten. Eine

[1]) Delezenne u. Frouin: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 56, S. 319. 1904.

[2]) Frouin: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 58, S. 461. 1904.

[3]) Brynk, W. A.: Zur Physiologie des Darmsaftes. Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffwechsels 1911, Nr. 1.

[4]) Sawitsch, W. W.: Die Darmsaftsekretion par distance. Journ. russe de physiol. Bd. 3, S. 13. 1921. — Sawitsch, W. W.: Über die Rolle, die den Nerven bei der Darmsaftabsonderung zukommt. Arch. des sciences biol. Petrograd Bd. 21, S. 145. 1922.

[5]) Moreau, A.: Zentralbl. f. med. Wissensch. 1868, S. 209. Weitere Literaturangaben siehe bei Babkin: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. S. 369ff. Berlin 1914.

[6]) Sawitsch, W. W.: Arch. des sciences biol. Bd. 21, S. 145. 1922. — Sawitsch, W. W.: Über die Bedingungen der Beständigkeit der Fermentzusammensetzung des Darmsaftes. Journ. russe de physiol. Bd. 5, S. 279. 1923.

[7]) Orbeli, L. A.: Beiträge zur Physiologie der Darmdrüsen. Journ. russe de physiol. Bd. 5, S. 322. 1923.

Durchtrennung beider Nn. vagi am Halse hat keinerlei Veränderungen im Sinne einer periodischen Absonderung zur Folge. Eine Einführung von Fett hemmt die periodische Absonderung der entnervten Darmschlinge. Jedoch wird die hemmende Wirkung des Fetts auf die periodische Sekretion durch Durchtrennung der Nn. vagi aufgehoben. Atropin (0,005 g) hebt die periodische Sekretion auf.

Sinelnikow[1]) weist auf einen Parallelismus zwischen der periodischen Sekretion und den periodischen Bewegungen des Dünndarmes hin. Er ist ebenfalls geneigt, das Vorhandensein zweier Mechanismen der Erregung der periodischen Erscheinungen — eines hormonalen und eines nervösen — anzunehmen.

Die Sekretion des Dickdarmsaftes.

Den die sekretorische Funktion des Dickdarmepithels charakterisierenden Daten, wie sie bei Babkin[2]) dargelegt sind, kann nichts weiter hinzugefügt werden. Die Bearbeitung dieser Frage hat im Laufe der letzten zehn Jahre keine wesentlichen Fortschritte gemacht.

[1]) Sinelnikow, J. I.: Über die motorische und sekretorische Funktion des Darmkanals beim Hungern. Ber. d. Wissensch. Forschungsinst. in Odessa Bd. 1, Nr. 6. 1924.

[2]) Babkin, B. P.: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. S. 371ff. Berlin 1914.

Physikalische Eigenschaften und chemische Zusammensetzung der Verdauungssäfte unter normalen und abnormen Bedingungen.

Von

R. Rosemann

Münster i. W.

1. Speichel.

Zusammenfassende Darstellungen.

Heidenhain, R.: In L. Hermanns Handb. d. Physiol. Bd. V, T. 1, S. 14. Leipzig 1883. — Maly, R.: Ebenda Bd. V, T. 2, S. 6. Leipzig 1881. — Cohnheim, O.: In W. Nagels Handb. d. Physiol. Bd. II, S. 521. Braunschweig 1907. — Schulz, F. N.: In C. Oppenheimers Handb. d. Biochem. 2. Aufl. Bd. IV, S. 463. Jena 1925.

Der Speichel oder die Mundflüssigkeit setzt sich aus dem Sekret der drei großen Speicheldrüsen (Gl. parotis, submaxillaris, sublingualis) und der zahlreichen kleinen Drüsen zusammen, die in der Schleimhaut der Mundhöhle und der Zunge zerstreut liegen. Je nachdem das Sekret der Drüsen Eiweiß oder Schleim oder beides enthält, unterscheidet man die Drüsen als Eiweiß- oder seröse Drüsen, Schleimdrüsen und gemischte Drüsen. Es darf wohl als selbstverständlich angesehen werden, daß die Beteiligung der verschiedenen Drüsen an der Erzeugung der gesamten Mundflüssigkeit von Fall zu Fall verschieden sein wird; schon daraus ergibt sich, daß die Zusammensetzung des Speichels je nach den Umständen schwanken muß. Aber auch jede einzelne Drüse sondert unter verschiedenen Bedingungen (verschiedene Art des auslösenden Reizes, wechselnde Durchblutung, veränderter Zustand der Drüse u. ä.) ein in seiner Zusammensetzung sehr verschiedenes Sekret ab (vgl. ds. Handb., ds. Bd.; Beitrag Babkin). Infolgedessen kann von einer mittleren oder normalen Zusammensetzung des Speichels eigentlich überhaupt nicht gesprochen werden; diese hängt ganz von den bei der Absonderung obwaltenden Bedingungen ab, die wir leider niemals vollständig zu übersehen vermögen, und schwankt daher in weiten Grenzen. Wenn unter gewissen Versuchsbedingungen Veränderungen in der Zusammensetzung oder dem Verhalten des Speichels beobachtet werden, so ist es oft nicht leicht festzustellen, ob auch wirklich diese Bedingungen die Ursache der beobachteten Erscheinungen waren oder ob nicht andere unbekannte Einflüsse dafür maßgebend gewesen sind, während die scheinbar die Ursache abgebenden Bedingungen wenig oder gar nichts damit zu tun gehabt haben. Die Literatur enthält zahlreiche kritiklose Angaben, bei denen die schon unter gewöhnlichen Verhältnissen in weiten Grenzen schwankende Zusammensetzung des Speichels nicht genügend berücksichtigt worden ist. Erst wenn

unter einer bestimmten Bedingung eine sehr merkliche Veränderung im Verhalten der Speichelabsonderung beobachtet wird und diese in zahlreichen Beobachtungen immer wieder auftritt, wird man die ursächliche Beziehung anerkennen können.

Das reine Sekret der einfachen Speicheldrüsen kann bei Mensch und Tier gewonnen werden, indem man eine Kanüle in den Ausführungsgang einführt; für längere Beobachtung hat Glinski [vgl. Pawlow[1])] den Teil der Schleimhaut, in dem der Ausführungsgang der betreffenden Drüse sich öffnet, mit einem kleinen Stück des Speichelganges frei präpariert, durch eine spaltförmige Öffnung der Mundhöhlenwand nach außen gezogen und hier eingeheilt; der ausfließende Speichel wird durch einen Trichter in einem Gläschen aufgefangen. Beim Menschen können gelegentlich sich bildende Fisteln des Ausführungsganges zum Auffangen des Sekretes dienen. Zur Erregung der Drüsen benutzt man entweder die direkte Reizung der freigelegten sekretorischen Nerven oder die reflektorische Reizübertragung von der Mundhöhle aus, die durch Kaubewegungen, chemische Substanzen oder elektrisch gereizt wird. Die gemischte Mundflüssigkeit erhält man beim Menschen einfach, indem man sie bei gesenktem Unterkiefer und vorgebeugten Kopf aus dem Munde ausfließen läßt oder durch Kauen eines feinporigen Schwämmchens von Hühnereigröße, das von Zeit zu Zeit ausgedrückt wird [Sticker[2])].

Äußeres Verhalten. Der Speichel ist eine farblose, durch beigemischte Luft schäumende, opalescierende bis trübe Flüssigkeit. Die Trübung wird zum Teil durch beigemischte Speisereste, durch abgestoßene Plattenepithelien der Mundhöhle, durch die sog. Speichelkörperchen und zahlreiche Mikroorganismen bedingt, zum Teil durch ausgefallenes Calciumcarbonat. Reiner Parotisspeichel, bei Mensch oder Tier durch Einführen einer Kanüle in den Ausführungsgang gewonnen, ist mit Ausnahme der ersten Tropfen, die durch Speisereste und Epithelien verunreinigt zu sein pflegen, wasserklar, trübt sich aber beim Stehen im Laufe weniger Minuten bis mehrerer Stunden unter Abgabe von Kohlensäure und Ausfallen von Calciumcarbonat. Sowohl der bei Einführung schmeckender Substanzen in den Mund reflektorisch abgesonderte Speichel wie auch der psychische Speichel kann je nach der Natur des auslösenden Reizes bald dünnflüssig, bald zäh und fadenziehend sein.

Die *Menge* des unter gewöhnlichen Verhältnissen abgesonderten Speichels dürfte in ziemlich weiten Grenzen schwanken, hauptsächlich je nach der Art der aufgenommenen Nahrung; vielleicht bestehen auch individuelle Unterschiede. Tuczek[3]) hat die vom Menschen beim Kauen verschiedener Nahrungsmittel abgesonderte Menge Speichel bestimmt, er fand, daß die zum Verkauen nötige Zeit vom wesentlichsten Einfluß auf die Größe der Speichelabsonderung ist; es wird daher im allgemeinen in eine trockene Substanz mehr Speichel aufgenommen als in eine wasserreiche, doch gilt dies nicht in allen Fällen, da zuweilen auch eine wasserreiche Substanz ein längeres Kauen veranlassen kann. Die für 100 g der frischen Substanz abgesonderte Speichelmenge schwankte bei diesen Versuchen von 493 g (süßes Gebäck, sehr hart, trocken) bis zu 8,7 g (Spätzeln, weich). Auf Grund dieser Werte hat dann Tuczek die für das Einspeicheln der im Tag verzehrten Nahrung notwendige Speichelmenge berechnet; bei gewöhn-

---

[1]) Pawlow, J. P.: Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Übersetzt von A. Walther. Wiesbaden 1898.

[2]) Sticker, G.: Ein einfaches Verfahren, größere Mengen von Mundspeichel zu gewinnen. Münch. med. Wochenschr. Bd. 44, S. 227. 1897.

[3]) Tuczek, F.: Über die vom Menschen während des Kauens abgesonderten Speichelmengen. Zeitschr. f. Biol. Bd. 12, S. 534. 1876.

licher gemischter Kost werden von jungen Männern und kräftigen Arbeitern im Mittel 469 g Speichel abgesondert, die größte Menge betrug nahezu 700 g beim Verzehren einer beträchtlichen Portion wasserarmen Weißbrotes und 773 g beim Verzehren einer großen Quantität einer eiweißreichen Mahlzeit; als Zeit für das Kauen der im Tag aufgenommenen Nahrung rechnet Tuczek dabei 30—58 Minuten. Natürlich ist die im Laufe von 24 Stunden abgesonderte Speichelmenge höher als die allein für das Kauen gefundene Menge, da ja auch ohne Kauen, z. B. beim Sprechen, Speichel gebildet wird. Die Speicheldrüsen eines erwachsenen Menschen haben nach Tuczek ein Gewicht von etwa 66 g; es sondern daher 100 g Drüse beim Kauen in einer Stunde im Mittel 1300 g Speichel ab, eine Leistung, die nach den Berechnungen von Tuczek die Leistungen aller anderen Drüsen des Körpers, sogar der Nieren, übertrifft. Jacobi[1]) sammelte den ohne besondere Reizmittel bei herabgedrücktem Unterkiefer von selbst aus dem Munde auslaufenden Speichel, er gewann im Durchschnitt in einer Stunde ungefähr 40 ccm. Dieminger[2]) reizte die Mundschleimhaut mit 15 ccm 0,7proz. Essigsäure, die in den Mund genommen und nach 1 Minute wieder entleert wurden; die während dieser Zeit und den darauf folgenden 2 Minuten entleerte Speichelmenge schwankte bei ein und demselben Individuum unter gleichen Verhältnissen nur um ein geringes (0,5—1,0 ccm), dagegen beträchtlich bei verschiedenen Personen: niedrige Speichelmengen 1—5 ccm, mittlere 5—10 ccm, große über 10 ccm. — Die Menge des Speichels beim Pferd wird für den Tag auf ungefähr 40 Liter, bei den großen Wiederkäuern sogar auf 60 Liter angegeben [Scheunert und Illing[3])].

Die Beobachtungen an Fisteln können nur mit Vorsicht für die Beurteilung der normalen Verhältnisse herangezogen werden, da ja durch die Entleerung des Speichels nach außen dem Körper eine erhebliche Flüssigkeitsmenge entzogen wird, die unter gewöhnlichen Umständen im Magendarmkanal immer wieder zur Resorption kommt. Küss[4]) gibt an, daß aus einer Fistel des Ausführungsganges der Parotis beim Menschen im nüchternen Zustande nur 0,4 ccm, während des Kauens 20,8 ccm Speichel entleert wurden. Er berechnet unter der Annahme, daß der Mensch den ganzen Tag über fast 3 Stunden kaut (?), die tägliche Ausscheidung jeder Parotis auf etwa 182 ccm.

Die Menge des abgesonderten Speichels hängt von der Stärke und der Art des auslösenden Reizes ab. Nach Pawlow[5]) besteht dabei eine ganz außerordentlich weitgehende Anpassungsfähigkeit der Speicheldrüsen an die Erfordernisse, die die verschiedene Beschaffenheit der Speisen für ihre zweckmäßige Verarbeitung stellt. v. Zebrowski[6]) gibt an, daß die Schnelligkeit der Speichelabsonderung ungefähr der Quadratwurzel aus der die Quantität der in einer gewissen Zeiteinheit gekauten Nahrung angebenden Zahl proportional sei; dagegen fand Popielski[7]) bei mechanischer Erregung der Speichelabsonderung durch Seesand

[1]) Jacobi, Fr.: Über quantitative Zusammensetzung der Asche von gemischtem menschlichen Speichel. Inaug.-Dissert. Würzburg 1896.

[2]) Dieminger, H.: Beiträge zur Kenntnis des menschlichen Mundspeichels. Inaug.-Dissert. Würzburg 1898.

[3]) Scheunert, A. u. G. Illing: Ein Beitrag zur Kenntnis der Größe der Speichelsekretion und ihrer Abhängigkeit von der physiologischen Beschaffenheit der Nahrungsmittel. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 19, S. 853. 1906.

[4]) Küss, G.: Note sur la salive parotidienne de l'homme. Journ. de l'anat. et physiol. Bd. 35, S. 246, zitiert nach Malys Jahresber. Bd. 28, S. 343. 1898.

[5]) Pawlow, J. P.: Zitiert auf S. 820.

[6]) Zebrowski, E. v.: Zur Frage der sekretorischen Funktion der Parotis beim Menschen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 110, S. 105. 1905.

[7]) Popielski, L.: Über die Gesetze der Speicheldrüsentätigkeit. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 127, S. 445. 1909.

sowie bei chemischer Erregung durch Soda, Salzsäure, Kochsalz beim Hunde eine direkte Proportionalität zwischen der Menge des Speichels und der Menge des Erregers, jedoch nur bis zu einer gewissen Grenze, die durch die Aufnahmefähigkeit der Mundhöhle für Reize bedingt ist. Nach v. Zebrowski[1]) besteht ein Abhängigkeitsverhältnis zwischen der Absonderung und der *Gesamtheit* der Eigenschaften des Reizstoffes. Bei chemischer Erregung durch Säuren fand Popielski[2]), daß isomolekulare Säurelösungen die Absonderung der gleichen Speichelmenge hervorrufen, und daß bei isoprozentigen Lösungen verschiedener Säuren die Speichelmenge im umgekehrten Verhältnisse zum Molekulargewicht steht. Er folgert daraus, daß die Speichelmenge sich in direktem Verhältnis zur Menge der sauren Ionen befindet. Nach Popielski haben die physikalisch-chemischen Eigenschaften, die den Grad der Reizwirkung eines Körpers ausmachen, den entscheidenden Einfluß auf die Tätigkeit der Speicheldrüsen; die Zugehörigkeit zu der einen oder anderen Gruppe der Nahrungsstoffe spielt dagegen (im Gegensatz zu den Pawlowschen Anschauungen) gar keine Rolle. Beim Pferde wiesen Scheunert und Illing[3]) ebenfalls die Bedeutung der physikalischen Beschaffenheit des Futters (Trockenheit, Rauheit) nach: auf 500 g Heu wurden z. B. 2500 g Speichel abgesondert, auf 485 g frisches Gras dagegen nur 335 g [vgl. Scheunert und Gottschalk[4,5]). Scheunert und Trautmann[6])].

Stark *vermindert* bis völlig aufgehoben wird die Speichelabsonderung durch *Atropin*, sehr stark vermehrt durch *Pilocarpin* wie auch Physostigmin und Muscarin; diese Wirkung hängt ab von dem lähmenden resp. anregenden Einfluß dieser Gifte auf die parasympathischen Fasern der Sekretionsnerven. Unter pathologischen Bedingungen findet sich eine starke Verringerung der Speichelabsonderung besonders bei hohen Fiebern [Jawein[7])]; sie ist von praktischer Bedeutung, da sie die Aufnahme fester Speisen stark beeinträchtigt oder unmöglich macht und so eine wesentliche Ursache der Unterernährung der Patienten bildet. *Vermehrung* der Speichelmenge (Ptyalismus, Sialorhoe) wird beobachtet infolge peripherer Reizung bei allen entzündlichen und geschwürigen Prozessen in der Mundhöhle, so besonders bei Quecksilberkuren, ferner bei Zahnschmerzen und Neuralgie des Trigeminus, aber auch infolge einer Reizung entfernt gelegener zentripetaler Nerven, so bei Übelkeit vom Magen aus, zuweilen bei Schwangeren vom Uterus aus, infolge zentraler Reizung bei der Bulbärparalyse. Kaufmann[8]) beschreibt einen Fall von Neuralgie des Trigeminus, bei dem während des Anfalls der Speichel aus dem Ausführungsgange der Gl. submaxillaris im Strahl fast 1 m weit herausgespritzt wurde, die Menge des im Laufe eines Tages ausgespritzten Speichels betrug ungefähr 130—140 ccm.

Das *spezifische Gewicht* des Speichels schwankt natürlich entsprechend der wechselnden Zusammensetzung unter verschiedenen Bedingungen in weiten Grenzen, die in der Literatur angegebenen Werte bewegen sich zwischen 1,001 und 1,012. Für den Speichel der Unterkieferdrüse des Menschen wird sogar ein spezifisches Gewicht bis zu 1,02 angegeben. Die *Reaktion* des Speichels gegen Lackmus ist alkalisch. Da jedoch für die Reaktion des Speichels der Gehalt an CO_2 und $NaHCO_3$ eine wesentliche Rolle spielt, so wird das Ergebnis der Prüfung mit verschiedenen Indicatoren natürlich in hohem Maße davon abhängen, inwieweit der Indicator gegen Kohlensäure empfindlich ist. Die

[1]) Zebrowski, E. v.: Zitiert auf S. 821. [2]) Popielski, L.: Zitiert auf S. 821.
[3]) Scheunert, A. u. G. Illing: Zitiert auf S. 821.
[4]) Scheunert, A. u. A. Gottschalk: Beiträge zur Lehre von der Speichelsekretion. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 23, S. 249. 1909.
[5]) Gottschalk, A.: Über die Sekretion der Parotis des Pferdes. Inaug.-Diss. Zürich 1910.
[6]) Scheunert, A. u. A. Trautmann: Über die Sekretion der Parotis des Pferdes. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 192, S. 1. 1921.
[7]) Jawein, G. J.: Zur klinischen Pathologie des Speichels. Wien. med. Presse 1892, Nr. 15 u. 16; zitiert nach Malys Jahresber. Bd. 22, S. 256.
[8]) Kaufmann, K.: Ein Fall von exzessiver Speichelsekretion bei der Neuralgie des N. trigeminus. Inaug.-Dissert. Leipzig 1904.

älteren Angaben, bei denen auf diese Verhältnisse noch kein Gewicht gelegt wurde, sind daher heute nicht mehr zu verwerten. Dieminger[1]) fand, daß der Speichel bei der Prüfung mit CO_2 unempfindlichen Indicatoren wie Methylorange oder mit der schwachempfindlichen Cochenilletinktur stets alkalisch, bei der Prüfung mit CO_2 empfindlichen Indicatoren dagegen wie Phenolphthalein stets sauer reagiert. Dieminger hat auch die Menge des im Speichel enthaltenen titrierbaren Alkalis festgestellt; der Speichel wurde dabei mit einer überschüssigen Menge 0,1 n Oxalsäure versetzt, zur Vertreibung der Kohlensäure gekocht und der Überschuß mit Barytlauge unter Verwendung von Phenolphthalein zurücktitriert. Er fand so die „Alkalescenz" von 100 ccm Speichel = 18,0—63,0 mg NaOH je nach der Art des angewandten Reizes (Rauchen, Kau- und Saugbewegungen bei leerer Mundhöhle, elektrische Reizung, Kauen eines Schwamms); im Laufe des Tages traten ziemlich gesetzmäßige Schwankungen ein, die „Alkalescenz" war im nüchternen Zustande meist sehr hoch, nach dem Frühstück folgte ein plötzlicher, sehr starker Abfall, zur Zeit des gewohnten Mittagessens eine plötzliche erhebliche Steigerung, nach der Mahlzeit 2—3 Stunden lang erheblicher Abfall und darauf eine plötzliche bedeutende Zunahme, die bis gegen Mitternacht anhielt. Bei ständiger Fortsetzung des Reizes steigerte sich die „Alkalescenz" des während einer Sekretionsperiode abgesonderten Speichels; hohe „Alkalescenz" zeigte der auf Einspritzung von Pilocarpin und durch den Brechakt abgesonderte Speichel. Cohn[2]) gibt die „Alkalescenz" des beim Einführen der Magensonde abfließenden Speichels = 2—48, im Mittel 15,4 mg NaOH für 100 ccm Speichel an; die Schwankungen während des Tages fand er ebenso wie Dieminger. Für den menschlichen Parotisspeichel (aus Fisteln) beim Kauen verschiedener Nahrungsmittel (Titration mit 0,01 n Weinsteinsäure, Methylorange) fand v. Zebrowski[3]) die „Alkalescenz" = 87—255 mg NaOH pro 100 ccm Speichel. Die Alkalescenz war um so höher je größer der Aschengehalt des Speichels war, und da dieser von der Schnelligkeit der Speichelabsonderung abhängt, so ergibt sich, daß die Alkalescenz um so höher ist, je schneller der Speichel fließt. Die hohen Werte v. Zebrowskis gegenüber denen der anderen Untersucher dürften darauf zurückzuführen sein, daß bei seiner Versuchsanordnung eine viel kräftigere Erregung der Speicheldrüsen und daher auch eine viel schnellere Absonderung des Speichels stattfand. Säuren, die sich als starke Erreger der Speichelabsonderung erwiesen, ergaben einen Speichel von entsprechend hoher Alkalescenz. Holz[4]) verbrauchte für 10 ccm Speichel 4,5—14,9, in der Regel ca. 8 ccm 0,01 n Säure, bis Lackmus gerötet wurde, und 6—15 ccm 0,01 n Lauge, bis Phenolphthalein gerötet wurde; diese „Acidität" stieg bei mangelhafter Mundreinigung nach Zucker- oder Brotzufuhr auf 10—25 ccm 0,01 n Lauge pro 10 ccm Speichel, in den Kavitäten der Zähne erreichte die Acidität viel höhere Werte: 100 bis 150 ccm 0,01 n Lauge pro 10 ccm Speichel. Gottschalk[5]) bestimmte die „Alkalescenz" des Parotidenspeichels beim Pferde durch Titrieren mit 0,1 n Salzsäure,

[1]) Dieminger, H.: Beiträge zur Kenntnis des menschlichen Mundspeichels in gesunden und pathologischen Verhältnissen. Dissert. Würzburg 1898. Vgl. J. Munk: Über die Reaktion des Dünndarmchymus bei Carni- und Omnivoren. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 16, S. 23. 1902.

[2]) Cohn, M.: Untersuchungen über den Speichel und seinen Einfluß auf die Magenverdauung. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 26, S. 68 u. 81. 1900.

[3]) Zebrowski, E. v.: Zitiert auf S. 821.

[4]) Holz, R.: Quantitative Bestimmungen über den Säuregehalt des Speichels und den Einfluß verschiedener Nahrungsmittel auf denselben. Inaug.-Dissert. Würzburg 1910.

[5]) Gottschalk, A.: Über die Sekretion der Parotis des Pferdes. Inaug.-Dissert. Zürich 1910. Vgl. M. Berthelot: Sur l'acidité de quelques sécrétions animales. Ann. de chim. et de phys. (7) Bd. 25, S. 28. 1902.

er verbrauchte auf 5 ccm Speichel meist 2—3 ccm 0,1 n Salzsäure, entsprechend einem Gehalt von 160—240 mg NaOH für 100 ccm Speichel, die „Alkalescenz" der zuerst abgesonderten Speichelmengen war größer als die der später gebildeten, durch Einspritzen von Säure ins Maul konnte die Alkalescenz des Speichels nicht unbeträchtlich erhöht werden, sie hielt auch während der darauf folgenden Mahlzeit an. Auffallend hoch ist die Alkalescenz des Speichels bei den Wiederkäuern, nach Scheunert und Trautmann[1]) entspricht der Parotidenspeichel des Schafes einer 0,56—0,77proz. Sodalösung (dagegen erwies sich der Mandibularspeichel des Schafes als neutral), nach Markoff[2]) der Gesamtspeichel des Ochsen einer 0,58—0,656proz. Sodalösung.

Unter pathologischen Verhältnissen findet sich eine besonders starke „Alkalescenz" des Speichels bei Speichelfluß, wohl entsprechend der auch unter normalen Verhältnissen beobachteten Zunahme bei stärkerer Lebhaftigkeit der Absonderung. Saure Reaktion des Speichels wird für eine ganze Reihe verschiedener Krankheiten angegeben, so besonders für Fieberzustände, Diabetes mellitus u. a. [Fleckseder[3])]. Es dürfte sich dabei wohl um saure Produkte handeln, die durch Gärungsvorgänge in der mangelhaft gereinigten Mundhöhle der Kranken entstanden sind.

Die *aktuelle Reaktion* des Speichels kann nach unseren heutigen Anschauungen natürlich nur durch Bestimmung der H-*Ionenkonzentration* festgestellt werden; es liegen Untersuchungen sowohl nach der elektrometrischen wie nach der colorimetrischen Methode vor. Bei elektrometrischer Bestimmung fanden:

Michaelis und Pechstein[4]) p_H des unverdünnten Speichels . .	6,79—6,92			
p_H des 10fach mit destilliertem Wasser verdünnten Speichels .	6,34—7,01			
Pohle und Strebinger[5]) p_H des unverdünnten Speichels . . .	5,25—7,86			
B. Herrmann[6]) p_H des menschlichen Speichels	5,93—6,86	Mittel	6,63	
des Speichels vom Schwein	7,15—7,44	„	7,32	
„ „ „ Hund	7,34	7,80	„	7,56
„ „ „ Pferd	7,31	7,80	„	7,56
„ „ „ Rind	7,99—8,27	„	8,10	

nach der colorimetrischen Methode:

Bloomfield und Huck[7]) p_H des 10fach mit destilliertem Wasser verdünnten Speichels	6,00 –7,3
in 80% der Fälle lagen die Werte zwischen 6,6 und 7,1	
Starr[8]) p_H des unverdünnten Speichels	5,75—7,05
in 86% der Proben lag der Wert zwischen 6,35 und 6,80, im Mittel 6,60.	

Da p_H für neutrale Reaktion 7,07 beträgt, ist also die Reaktion des Speichels meist schwach sauer bis neutral, zuweilen ganz schwach alkalisch. Verdünnung

[1]) Scheunert, A. u. A. Trautmann: Zitiert auf S. 822.

[2]) Markoff: Fortgesetzte Untersuchungen über die Gärungsprozesse bei der Verdauung der Wiederkäuer und des Schweines. Biochem. Zeitschr. Bd. 57, S. 40. 1913.

[3]) Fleckseder, R.: Einige Beobachtungen an „gemischtem" Speichel von Gesunden und von Kranken. Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 26, S. 41. 1905.

[4]) Michaelis, L. u. H. Pechstein: Die Wirkungsbedingungen der Speicheldiastase. Biochem. Zeitschr. Bd. 59, 77, S. 92. 1914.

[5]) Pohle, E. u. E. Strebinger: Über die Wasserstoffionenkonzentration der menschlichen Mundflüssigkeit. Dtsch. Monatsschr. f. Zahnheilk. Bd. 40, S. 306. 1922.

[6]) Herrmann, B.: Die Wasserstoffionenkonzentration im Speichel einiger Haustiere. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 202, S. 475. 1924.

[7]) Bloomfield, A. L. u. J. G. Huck: The reaction of the saliva. Bull. of the Johns Hopkins hosp. Bd. 31, S. 118. 1920.

[8]) Starr, H. E.: Studies on human mixed saliva. 1. The determination of the hydrogen ion concentration of human mixed saliva. Journ. of biol. chem. Bd. 54, S. 43. 1922. 2. Variations in the hydrogen ion concentration of human mixed saliva. Ebenda Bd. 54, S. 55. 1922. Vgl. auch: The hydrogen ion concentration of the mixed saliva considered as an index of fatigue and of emotional excitation and applied to a study of the metabolic etiology of stammering. Americ. journ. of psychol. Bd. 33, S. 394. 1922, zitiert nach Ber. üb. d. ges. Physiol. Bd. 15, S. 75.

des Speichels mit Wasser bewirkt nur eine geringfügige Erhöhung des p_H, der Speichel ist also eine ziemlich gut gepufferte Flüssigkeit. Bei dem hohen Gehalt des Speichels an Kohlensäure (vgl. S. 835) wird die Reaktion hauptsächlich bestimmt werden durch das Verhältnis der freien Kohlensäure zu den kohlensauren Salzen und daher sich ändern, wenn Kohlensäure entweicht; beim Stehen an der Luft, Zentrifugieren, Durchleiten von Wasserstoff wird daher p_H nach der alkalischen Seite verschoben [STARR[1]), POHLE und STREBINGER[2])]. Danach ist es wohl das wahrscheinlichste, daß der Speichel infolge seines Kohlensäuregehalts durchweg schwach sauer reagiert, und daß die zuweilen beobachteten Abweichungen der Reaktion durch das Entweichen von Kohlensäure vor oder während der Bestimmung verursacht sind.

Ob außerdem gesetzmäßige Schwankungen der Speichelreaktion vorkommen, läßt sich daher kaum sagen, solange nicht bei den Untersuchungen die durch das Entweichen der Kohlensäure bedingte Fehlerquelle streng vermieden wird. Nach BLOOMFIELD und HUCK[3]) schwankt die Reaktion bei verschiedenen Individuen und bei demselben Individuum zu verschiedenen Zeiten, ohne ein bestimmtes Verhältnis zur Tageszeit oder zur Aufnahme von Nahrung oder Flüssigkeit; innerliche Verabreichung von Säuren oder Alkalien bewirkt keine Veränderung; ebensowenig ergab sich eine bestimmte Beziehung zwischen der Reaktion und bestimmten Krankheiten. STARR[1]) gibt an, daß p_H des Speichels regelmäßig um 0,1—0,6 zunahm, wenn zur Anregung der Speichelabsonderung Paraffin gekaut wurde; außerdem schwankte p_H des Speichels in demselben Sinne wie die alveolare CO_2-Spannung, dagegen umgekehrt wie die p_H des Harns, wurde p_H des Harns durch Zufuhr großer Gaben von $NaHCO_3$ zum Steigen gebracht, so sank p_H des Speichels. Durch kräftiges Atmen in freier Luft wurde p_H des Speichels erhöht. Bei Muskelarbeit nahm p_H des Speichels mit zunehmender Ermüdung ab; bei emotionellen Erregungen (Furcht, Ärger) wurde p_H des Speichels erhöht.

Für den Säuglingsspeichel fand ALLARIA[4]) $p_H = 4{,}20-7{,}87$, also in recht weiten Grenzen schwankend, auch JACOBI und DEMUTH[5]) geben an, daß die Reaktion des Speichels des Säuglings beim einzelnen Individuum zu verschiedenen Zeiten nach der Nahrungsaufnahme und an aufeinanderfolgenden Tagen ohne jede Regelmäßigkeit schwankt. Im Gegensatz dazu fanden DAVIDSOHN und HYMANSON[6]) eine bemerkenswerte Konstanz der Reaktion des Säuglingsspeichels, p_H bewegte sich nur zwischen 6,8 und 7,8, wahrscheinlich nur zwischen 7,0 und 7,8.

Die *Gefrierpunktserniedrigung* des Speichels ist stets geringer als die des Blutes oder des Blutserums. Dadurch unterscheidet sich der Speichel in bemerkenswerter Weise von dem Sekret anderer Drüsen: Magensaft, Pankreas- und Darmsaft, ebenso die Milch zeigen eine Gefrierpunktserniedrigung, die in engen Grenzen um den Gefrierpunkt des Blutes schwankt, der Harn hat meist eine Gefrierpunktserniedrigung, die wesentlich größer ist als die des Blutes, doch kann sie unter gewissen Bedingungen auch erheblich niedriger sein. Bei der Absonderung des Speichels findet also eine Abnahme der molekularen Konzentration der Flüssigkeit statt. NOLF[7]) fand für den spontan abgesonderten Speichel der Submaxillaris des Hundes $\Delta = 0{,}109-0{,}266°$, für den bei elektrischer Reizung der Chorda tympani erhaltenen Submaxillarisspeichel $\Delta = 0{,}193$ bis

[1]) STARR, H. E.: Zitiert auf S. 824.

[2]) POHLE, E. u. E. STREBINGER: Zitiert auf S. 824.

[3]) BLOOMFIELD, A. L. u. J. G. HUCK: Zitiert auf S. 824.

[4]) ALLARIA, G. B.: Die chemische Reaktion des Säuglingsspeichels. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 10, S. 179. 1911. — ALLARIA, G. B.: Über die Wirkung des Speichels im Anfangsstadium der Verdauung beim Säugling. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 74, S. 252. 1911.

[5]) JACOBI, W. u. F. DEMUTH: Die wahre Acidität der Mundflüssigkeit beim Säugling und Neugeborenen. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 34, S. 293. 1923.

[6]) DAVIDSOHN, H. u. A. HYMANSON: Untersuchungen über den Säuglingsspeichel. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 35, S. 10. 1923.

[7]) NOLF, P.: La pression osmotique de la salive sous-maxillaire du chien. Bull. classe sciences acad. roy. Belgique 1900, S. 960, zitiert nach Malys Jahresber. Bd. 31, S. 494.

0,396°. Jappelli[1]) beobachtete höhere Werte (0,350—0,475°), in 6 von 8 Bestimmungen lagen die Werte über 0,400°. Er führt diesen Unterschied auf die verschiedene Art der Reizung des Nerven in seinen und Nolfs Versuchen sowie darauf zurück, daß Nolf am chloroformierten, er selbst am nichtnarkotisierten Tiere arbeitete. Der osmotische Druck des Speichels ist ganz wesentlich durch die Salze bedingt. Wird durch Einspritzung hypertonischer Salzlösung in die Gefäße der osmotische Druck des Blutes erhöht, so nimmt auch der osmotische Druck des tympanalen Speichels zu, wird der Salzgehalt des Blutes herabgesetzt, so nimmt der osmotische Druck des Speichels ab. Dabei hat nach Jappelli[1]) der Unterschied zwischen Δ des Blutes und des Speichels eine deutliche Tendenz, konstant zu bleiben, er betrug in verschiedenen Versuchen 0,170—0,265°, unter gewöhnlichen Verhältnissen 0,170—0,180°. Der osmotische Druck des Speichels hängt nach Jappelli[1]) außer von der Zusammensetzung des Blutes von der Art der Reizung ab, die zur Speichelabsonderung führt. So zeigt der bei corticaler Epilepsie erhaltene Speichel einen höheren osmotischen Druck ($\Delta = 0{,}505°$), der Speichel bei Reizung des Kleinhirns einen Druck ähnlich wie der Chordaspeichel ($\Delta = 0{,}350—0{,}450°$), der Sympathicusspeichel einen geringeren osmotischen Druck ($\Delta = 0{,}300—0{,}330°$), der Reflexspeichel und der spontane Speichel einen besonders niedrigen osmotischen Druck, der in weiten Grenzen schwankt ($\Delta = 0{,}090—0{,}350°$), der Speichel endlich bei thermischer Polypnöe den niedrigsten Wert, selbst bei hoher molekularer Konzentration des Blutes, nämlich $\Delta = 0{,}090°$.

Allaria[2]) fand für den spontan abgesonderten Speichel des Säuglings ebenfalls sehr niedrige Werte der Gefrierpunktserniedrigung, schwankend von 0,11—0,22°.

Für die *spezifische elektrische Leitfähigkeit* bei 18° fand Allaria[2]) im Säuglingsspeichel Werte von $264—489 \cdot 10^{-5}$, Jappelli[1]) im Submaxillarisspeichel des Hundes bei Reizung der Chorda bei 30—36° $90—145 \cdot 10^{-4}$; für die *innere Reibung* mit vertikalem Viscosimeter bei 18° fand Allaria im Säuglingsspeichel 1,07—1,87, für die Oberflächenspannung nach dem stalagmometrischen Verfahren Traubes bei 18° 1,00—1,14.

Nach Aggazzotti[3]) sollen die Oberflächenspannung, Viscosität und die Eigenschaft, beim Ausfluß aus engen Öffnungen Fäden zu ziehen, beim frisch abgesonderten Speichel in 40—60 Minuten bereits merklich abnehmen, und zwar auf Grund noch unbekannter Änderungen im physikochemischen Zustand der Speichelbestandteile, besonders des Mucins.

Die *Zusammensetzung* des Speichels hängt, wie oben bereits erwähnt, von sehr verschiedenen Bedingungen ab, so besonders von der Art und der Stärke des auslösenden Reizes, von dem Zustande der Drüsen, von der Beschaffenheit des Blutes u. a. m., und schwankt daher in weiten Grenzen. Von einer einigermaßen konstanten mittleren Zusammensetzung kann überhaupt nicht gesprochen werden, jede Analyse gibt immer nur die Verhältnisse an, wie sie unter den bei der Absonderung obwaltenden Bedingungen sich ergeben haben.

Hammerbacher[4]) gibt folgende Analyse des gemischten, von einem gesunden jungen Manne stammenden Speichels:

Wasser	99,42%	Ptyalin und Albumin . . .	0,14
Feste Stoffe insgesamt . .	0,58	Unorganische Salze	0,22
Epithelien und Mucin . . .	0,22	Rhodankalium	0,004

[1]) Jappelli, G.: I. Über die physikochemischen Bedingungen der Speichelabsonderung. Zeitschr. f. Biol. Bd. 48, S. 398. 1906. II. Speichelvarietäten und Einfluß des Reizungsortes auf die physikochemischen Eigenschaften des Unterkieferspeichels. Ebenda Bd. 51, S. 42. 1908.

[2]) Allaria, G. B.: Zitiert auf S. 825.

[3]) Aggazzotti, A.: Modificazioni della viscosità della saliva mista dopo che è stata secreta in rapporto col potere filante e colla tensione superficiale. Arch. di fisiol. Bd. 20, S. 3. 1922, zitiert nach Ber. üb. d. ges. Physiol. Bd. 15, S. 74.

[4]) Hammerbacher, Fr.: Quantitative Verhältnisse der organischen und anorganischen Bestandteile des menschlichen gemischten Speichels. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 5, S. 302. 1881.

In 100 Teilen fester Stoffe waren also enthalten:

Epithelien und Mucin	37,985	= 61,963 org. Subst.
Ptyalin und Albumin	23,978	
Anorganische Salze	38,037	

In 100 Teilen Asche fanden sich

Kali	45,714
Natron	9,593
Kalk (und Spuren Eisenoxyd)	5,011
Magnesia	0,155
Schwefelsäure	6,380
Phosphorsäure	18,848
Chlor	18,352
	104,053
Ab die dem Chlor äquivalente Menge	4,135
	99,918

Bereits im Speichel selbst präformierte SO_3 wurde, auf die Speichelasche berechnet, nur 1,803% gefunden, so daß also von den obigen 6,380 4,577% aus dem Schwefel der organischen Substanzen beim Veraschen entstanden sind.

Hammerbacher gruppiert die Basen und Säuren in folgender Weise:

100 g Asche enthielten:

Chlorkalium	38,006
Schwefelsaures Kali	13,908
Dreibasisch phosphorsaures Kali	21,278
Dreibasisch phosphorsaures Natron	16,917
Dreibasisch phosphorsaurer Kalk	9,246
Dreibasisch phosphorsaure Magnesia	0,338
	99,693
Überschuß an Chlor	0,282
	99,975

Danach enthielt die Speichelasche:

Kalisalze	73,192%	= 90,109% Alkalisalze
Natronsalze	16,917%	
Alkalische Erdphosphate (Spur Eisenphosphat)	9,584%	= 9,584% alk. Erdphosphate
	99,693%	99,693%

Jacobi[1]) untersuchte seinen eigenen Speichel, wie er ohne Anwendung von Reizmitteln bei leicht herabgedrücktem Unterkiefer aus dem Munde herauslief. Er fand 0,37–0,61% Trockenrückstand und 0,18–0,24% Salze. 100 g Asche enthielten im Mittel 14,07% Cl, 35,78% Kalium, 26,96% Natrium, 14,34% Phosphorsäure, 3,5% Schwefelsäure, 3,07% Calcium, 0,55% Magnesium. Die Hammerbachersche Analyse, auf die gleichen Bestandteile umgerechnet, ergibt 14,21% Cl, 37,4% Kalium, 7,0% Natrium, 25,7% Phosphorsäure, 7,69% Schwefelsäure, 3,57% Calcium, 0,09% Magnesium, also bei teilweiser Übereinstimmung doch auch weitgehende Unterschiede. Allaria[2]) fand für den Säuglingsspeichel den Gehalt an Chloriden, als NaCl gerechnet, zu 0,04–0,23%.

Erheblich reicher an festen Bestandteilen, sowohl organischen wie unorganischen, ist der Speichel, der durch künstliche Reizung der Speicheldrüsen erhalten wird, es kommt darin die Tatsache zum Ausdruck, daß jeder künstliche Reiz eine außerordentlich viel stärkere Erregung setzt als der natürliche. Als Beispiel mögen die folgenden Tabellen von Werther[3]) dienen.

[1]) Jacobi, Fr.: Über quantitative Zusammensetzung der Asche vom gemischten menschlichen Speichel. Inaug.-Diss. Würzburg 1896.

[2]) Allaria, G. B.: Zitiert auf S. 825.

[3]) Werther, M.: Einige Beobachtungen über die Absonderung der Salze im Speichel. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 38, S. 293. 1886.

Zusammensetzung des Speichels der Gl. submaxillaris chloralisierter und curarisierter Hunde bei Reizung der Chorda tympani mit Induktionsströmen.

Nr. des Versuchs	Nr. der Reizung	Dauer der Reizung Min.	Schlittenstand	Sekretmenge	Sekretmenge in 1 Min.	Wasser	Feste Teile	Organische Substanzen	Salze	Unlösliche Salze	CaO der unlöslichen Salze	Lösliche Salze	Chlorgehalt auf ClNa berechnet	Alkalescenz auf Na_2CO_3 berechnet	Bemerkungen
I	1	93	370—335	16,48	0,177	99,01	0,99	0,60	0,39	0,034	0,014	0,36	0,28	0,032	Sympathicus durchschnitten. Vor dem Versuch viel Speichel verloren
	2	15	280—140	12,03	0,802	98,72	1,28	0,76	0,52	0,021	0,011	0,49	0,35	0,101	
	3	63	320—295	17,29	0,274	99,59	0,41	0,12	0,29	0,014	0,008	0,27	0,14	0,037	
	4	18	230—130	12,93	0,718	99,23	0,77	0,37	0,40	0,010	0,006	0,39	0,30	0,033	
II	1	100	385—335	17,64	0,176	99,35	0,65	0,30	0,35	0,019	0,011	0,34	0,29	0,042	Sympathicus nicht durchschnitten. Vorher kein Speichel verloren
	2	16	300—240	14,23	0,890	98,45	1,55	1,12	0,43	0,060	0,015	0,37	0,30	0,067	
	3	75	350—335	16,16	0,216	99,67	0,33	0,12	0,21	0,015	0,009	0,20	0,13	0,029	
	4	15	240—210	16,24	1,082	98,94	1,06	0,64	0,42	0,030	0,012	0,39	0,27	0,046	
III	1	55	405—363	11,49	0,209	99,07	0,926	0,51	0,41	0,023	0,019	0,39	0,28	0,078	Sympathicus durchschnitten. Der nicht sehr große Hund sezerniert ausgezeichnet
	2	5	280	12,47	2,494	98,20	1,798	1,03	0,77	0,057	0,021	0,71	0,58	0,085	
	3	26	342—335	9,74	0,375	99,15	0,848	0,41	0,44	0,028	0,018	0,41	0,31	0,060	
	4	5	300—260	12,44	2,488	98,55	1,453	0,74	0,71	0,023	0,019	0,69	0,55	0,098	
	5	71	340—320	14,00	0,197	99,53	0,474	0,17	0,31	0,022	0,014	0,28	0,19	0,042	
	6	12	280—260	18,86	1,572	98,94	1,064	0,41	0,65	0,017	0,007	0,64	0,50	0,090	
IVa	1	64	320 300	15,40	0,241	98,91	1,09	0,70	0,39	0,053	0,021	0,34	0,21	0,040	Abwechselnde Reizung beider Seiten, rechts = a, links = b. Die beiden zuerst gewonnenen Portionen a_1 und b_1 zeigen mäßige Trübung
	2	12	240 230	14,18	1,182	98,60	1,40	0,78	0,62	0,090	0,017	0,53	0,41	0,040	
	3	39	300	13,21	0,339	99,47	0,53	0,21	0,32	0,014	0,013	0,31	0,22	0,030	
	4	11	220 170	11,36	1,033	98,91	1,09	0,56	0,53	0,022	0,015	0,50	0,35	0,070	
IVb	1	64	300 280	14,63	0,229	99,02	0,98	0,60	0,38	0,047	0,018	0,34	(darin 0,0034 CaO)		
	2	12	240—210	13,16	1,092	98,76	1,24	0,79	0,45	0,031	0,015	0,45	(„ 0,0068 „)		
	3	39	285—275	11,28	0,289	99,56	0,44	0,19	0,25	0,015	0,011	0,24	(„ 0,0027 „)		
	4	11	220—170	12,48	1,135	98,83	1,17	0,73	0,44	0,025	0,013	0,42	(„ Spur „)		
Va	1	46	390 355	10,83	0,235	98,94	1,06	0,58	0,48	0,029	0,014	0,45	0,31	0,10	Abwechselnde Reizung beider Seiten, rechts = a, links = b. Sekrete auffallend stark alkalisch
	2	15	250 140	15,68	1,045	98,14	1,86	1,09	0,77	0,072	0,018	0,70	0,49	0,11	
Vb	1	46	365 330	11,47	0,249	98,86	1,14	0,64	0,50	0,017	0,015	0,48	0,31	0,09	
	2	16	310—260	12,17	0,761	98,43	1,57				0,013				
VIa	1	39	370—300	9,72	0,249	98,65	1,35	0,88	0,48	0,032	0,011	0,44	0,33	0,074	Abwechselnde Reizung beider Drüsen bei verschieden großer Verstärkung auf beiden Seiten. Bei a_3 und b_3 wurde ein neues Element genommen, so daß der Schlittenstand geändert werden mußte
	2	16	310—250	8,74	0,546	98,05	1,95	1,33	0,62	0,046	0,024	0,57	0,43	0,091	
	3	51	310—275 resp. 335	11,27	0,221	98,31	0,69	0,38	0,31	0,018	0,017	0,29	0,22	0,080	
	4	18	240—160	8,40	0,467	98,57	1,43	0,89	0,53	0,027	0,019	0,51	0,40	0,101	
VIb	1	36	365 300	9,5	0,26										
	2	20	240—190	8,65	0,432	97,44	2,56	1,90	0,66	0,067	0,027	0,59	0,44	0,098	
	3	47	300—280 resp. 320	11,59	0,247	99,11	0,89	0,47	0,43	0,016	0,016	0,41	0,29	0,101	
	4	11	280—260	8,91	0,810	98,78	1,22	0,69	0,53	0,009	0,015	0,52	0,37	0,142	

Zusammensetzung des Speichels der drei großen Speicheldrüsen des Hundes und der Parotis des Kaninchens bei künstlicher Reizung (intravenöse Injektion von Pilocarpin, elektrische Reizung der Chorda mit Induktionsströmen mäßiger Stärke).

	Art der Reizung	Dauer des Auffangens	Menge der untersuchten Flüssigkeit g	Wasser	Fester Rückstand	Organische Bestandteile	Anorganische Bestandteile	In H_2O unlösliche Salze	CaO derselben	In H_2O lösliche Salze	Alkaleszenz berechnet als Na_2CO_3	Chlorgehalt berechnet als ClNa
Hund I	Submax.	fast 2 Stunden	22,84	98,77	1,23					0,56	0,16	0,335
	Parotis		22,40	99,14	0,86					0,56	0,19	0,239
	Subling.		1,56	97,88	2,12				—	1,10	0	0,706
Hund II	Submax.	1 Stunde	20,38	98,87	1,13	0,66	0,47	0,042	0,019	0,43	0,17	0,150
	Parotis		20,51	99,26	0,74	0,06	0,68	0,045	0,030	0,64	0,17	0,078
	Subling.		2,05	98,47	1,53	0,19	1,34	0,068	0,034	1,27	0	1,080
Hund III	Submax.	$1^3/_4$ Stunden	20,69	98,32	1,68	1,02	0,66	0,073	0,020	0,58	0,11	0,329
	Parotis		16,40	99,26	0,81	0,40	0,41	0,054	0,027	0,36	0,17	0,085
	Subling.		9,33	98,63	1,37	0,43	0,94	0,044	0,025	0,90	0	0,814
Hund IV	Submax.	elektr. Reizung der Chorda mit Induktionsströmen mäßiger Stärke	40,53	98,745	1,255	0,62	0,64	0,042	—	0,60	—	—
	Subling.		12,63	98,72	1,28	0,34	0,94	0,017	—	0,93	—	—
Kaninchen I. Parotis		0,01 g Pilocarpin injiziert	16,27	98,52	1,48	0,62	0,86	0,024	0,010(?)	0,84	Min. Alkalesc.	—
„ II. „		0,02 g Pilocarpin injiziert	13,79	98,80	1,20	0,35	0,85	0,029	0,007(?)	0,83	0,085	0,68
„ III. „		0,03 g Pilocarpin injiziert	52,96	98,93	1,09	0,29	0,804	0,008	0,0015	0,796	0,070	0,706

Babkin[1]) gibt in der Tabelle S. 830 folgende Zahlen für die mittlere Zusammensetzung des Speichels aus den Schleimdrüsen (Gl. submaxillaris und sublingualis) des Hundes bei Einführung von Fleischpulver und bei Eingießung von 0,25proz. HCl-Lösung in das Maul.

Sehr zahlreiche Analysen des Parotisspeichels des Pferdes bei Fütterung mit verschiedenen Nahrungsmitteln teilt Gottschalk[2]) mit, die Werte liegen für Trockensubstanz zwischen 0,446 und 1,591%, Asche 0,113—0,549%, Gesamt-Cl 0,020—0,217%, Stickstoff 0,032—0,140% [vgl. Scheunert und Trautmann[3])].

Sehr viel konzentrierter als der gewöhnliche, reflektorisch abgesonderte und der durch Reizung der cerebralen Nerven erhaltene Speichel ist der *Sympathicusspeichel*, nach Heidenhain enthält der Sympathicusspeichel des Hundes bis zu 6%, der des Kaninchens bis zu 8,3% Trockensubstanz. Dieser Mehrgehalt, verglichen mit dem cerebralen Speichel von 1—2% Trockenrückstand, beruht nur auf einem Überschusse an Eiweißkörpern; der Salzgehalt ist sogar geringer als im cerebralen Speichel.

[1]) Babkin, B. P.: Sekretorische und vasomotorische Erscheinungen in den Speicheldrüsen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 149, S. 497. 1913.

[2]) Gottschalk, A.: Zitiert auf S. 822.

[3]) Scheunert, A. u. A. Trautmann: Zitiert auf S. 822.

Hinsichtlich der Abhängigkeit der Zusammensetzung des Speichels von der Erregung haben sich die folgenden Gesetzmäßigkeiten ergeben:

Unter sonst gleichen Umständen sinkt mit der *Dauer* der Absonderung der Gehalt des Sekretes an festen, und zwar vorzugsweise an organischen Bestandteilen; dies gilt sowohl für den Chorda- wie den Sympathicusspeichel.

Bei *Verstärkung* des Reizes nimmt die Absonderungsgeschwindigkeit erheblich zu, zugleich steigt dabei der Salzgehalt der Flüssigkeit bis zu einer maximalen Grenze (0,77% für den Submaxillarisspeichel, 1,0% für den Sublingualisspeichel, 0,68% für den Parotisspeichel des Hundes, 0,85% für den Parotisspeichel des Kaninchens). Auch der Gehalt an organischen Bestandteilen nimmt bei der Reizverstärkung zu, wenn die Drüse sich noch im Beginn der Absonderung befindet. Ist die Drüse dagegen schon längere Zeit in der Absonderung begriffen gewesen, so nimmt bei Reizverstärkung zwar noch ausnahmslos der Salzgehalt zu, nicht aber der Gehalt an organischen Bestandteilen, der vielmehr sinkt (Heidenhain). Das gleiche Verhalten zeigt der in großer Menge abgesonderte

		Erreger	Speichelmenge pro Minute	Feste Substanzen %	Organische Substanzen %	Asche %
Hund F	Gemischter Speichel aus Gl. submaxill. und subling.	Fleischpulver	1,99	1,85	1,25	0,60
	„	0,25% HCl	2,03	1,12	0,54	0,58
	Speichel der Gl. submaxill.	Fleischpulver	1,5	1,74	1,27	0,47
	„	0,25% HCl	1,7	1,17	0,685	0,485
Hund K	Gemischter Speichel am Gl. submaxill. und subling.	Fleischpulver	3,21	2,13	1,50	0,63
	„	0,25% HCl	3,27	0,97	0,35	0,62
Hund G	Gemischter Speichel aus Gl. submaxill. und subling.	Fleischpulver	2,43	1,51	0,95	0,56
	„	0,25% HCl	2,38	0,80	0,25	0,55

Speichel nach Einspritzung von Pilocarpin; auch für den Speichel bei Jod- und Quecksilberspeichelfluß gibt Schlesinger[1]) einen besonders reichen Gehalt an organischen und anorganischen (über 0,7%) Substanzen an.

Die Abhängigkeit der Zusammensetzung des Speichels von der Blutversorgung der Drüse, von der Zusammensetzung des Blutes u. a. kann hier nicht erörtert werden; ich verweise deswegen auf den Beitrag Babkin in diesem Bande.

Die *organische Substanz* des Speichels besteht aus Eiweiß, Schleim und Rhodankalium; auf die Fermente, die an anderer Stelle behandelt werden, gehe ich hier nicht ein (über die N-haltigen Schlacken s. unter pathologischen Bestandteilen S. 835). Das Eiweiß des Speichels scheint zu der Klasse der Albumine und Globuline zu gehören, doch fehlen genauere Untersuchungen. Ebenso wissen wir nichts über die chemische Zusammensetzung des Speichelschleims. [Das aus der Submaxillaris*drüse* extrahierbare Mucin untersuchte Hammarsten[2]).] Langley[3]) vermutet, daß verschiedene Arten von Schleim im Speichel vorkommen, im schleimigen Speichel würde der größte Teil des

[1]) Schlesinger, A.: Zur Kenntnis der diastatischen Wirkung des menschlichen Speichels. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 125, S. 146 u. 340. 1891.

[2]) Hammarsten, O.: Über das Mucin der Submaxillardrüse. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 12, S. 163. 1887.

[3]) Langley, J. N.: The salivary glands in E. A. Schäfers Textbook of physiology. Bd. I, S. 503. Edinburgh u. London 1898.

Mucins durch Essigsäure als fädige Masse ausgeschieden, häufig jedoch ein Teil in Form feiner Teilchen, die die Flüssigkeit trüben. Die Sekrete der verschiedenen Speicheldrüsen unterscheiden sich voneinander hauptsächlich durch den verschiedenen Gehalt an Eiweiß und Schleim; beim Menschen ist das Sekret der Parotis eiweißhaltig, aber frei von Mucin, das der Submaxillaris und Sublingualis dagegen schleimhaltig. Bei verschiedenen Tierarten scheinen sich jedoch die einzelnen Speicheldrüsen in dieser Hinsicht verschieden zu verhalten.

Über den *Rhodan*gehalt des Speichels liegen sehr zahlreiche Angaben vor. Die folgende Tabelle gibt eine Zusammenstellung der von verschiedenen Untersuchern in 100 ccm Speichel gefundenen Mengen Rhodankalium.

	Speichel (ohne Berücksichtigung des Rauchens)	Speichel von Nichtrauchern	Speichel von Rauchern
Munk[1])	0,0167		
Hammerbacher[2])	0,0041		
Bruylants[3])	Spuren 0,0115 im Mittel 0,0062	—	—
Krüger[4])	0,0072	0,0041	0,0117
Schneider[5])	—	0,001—0,006 im Mittel 0,003	0,003—0,029 im Mittel 0,013
Reissner[6])	0,00404—0,0347 im Mittel 0,01646	—	—

Nach Reissner ist der Rhodangehalt größer bei Männern (0,007—0,0347, im Mittel 0,0249%) als bei Frauen (0,0040—0,032, im Mittel 0,0104%).

Die Werte der verschiedenen Untersucher schwanken danach in ziemlich weiten Grenzen. Das mag zum Teil auf die verschiedenen Methoden der Bestimmung zurückzuführen sein; aber auch ein und derselbe Beobachter findet mit der gleichen Methode bei verschiedenen Individuen sehr weit voneinander abweichende Werte [vgl. Reissner[6])]. Bei demselben Individuum scheinen nur geringfügige Schwankungen im Rhodangehalt des Speichels vorzukommen; unmittelbar nach dem Erwachen wird ein stark rhodanhaltiger Speichel gefunden [Lickint[7])], nach größeren Mahlzeiten ein geringerer Rhodangehalt [Villain[8])], ebenso eine Abnahme mit der Dauer der Sekretion [Grober[9])]. Die Art der

[1]) Munk, J.: Schwefelcyanbestimmung im Speichel. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 69, S. 350. 1877.

[2]) Hammerbacher, Fr.: Zitiert auf S. 826.

[3]) Bruylants, J.: L'acide sulfocyanique dans l'organisme animal. Bull. de l'acad. de méd. de Belgique (4) Bd. 2, S. 18. — Bruylants, J.: Origine de l'acide sulfocyanique dans l'organisme animal. Ebenda, zitiert nach Malys Jahresber. Bd. 18, S. 134. 1888.

[4]) Krüger, F.: Über den Schwefelcyansäuregehalt des Speichels beim Menschen. Zeitschr. f. Biol. Bd. 37, S. 6. 1899.

[5]) Schneider, E. C.: On the variations in the sulfocyanide content of human saliva. Americ. journ. of physiol. Bd. 5, S. 274. 1901.

[6]) Reissner, A.: Eine leicht auszuführende quantitative Rhodanbestimmung im Speichel mit Berücksichtigung physiologischer und pathologischer Zustände. Ergebn. d. ges. Zahnheilk. Bd. 6, S. 297. 1922.

[7]) Lickint, F.: Über den Rhodangehalt des Speichels. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 100, S. 543. 1924.

[8]) Villain, E.: Über das Vorkommen und den Nachweis des Rhodans im Menschen- und Tierkörper und seine toxikologische und pharmakologische Bedeutung. Inaug.-Dissert. Freiburg i. Br. 1903.

[9]) Grober, J. A.: Über den wechselnden Rhodangehalt des Speichels und seine Ursachen bei gesunden und kranken Menschen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 69, S. 242. 1901.

Ernährung ist ohne Einfluß. Während der Menstruation und bei Schwangeren und Wöchnerinnen fand Lickint[1]) erhöhten Rhodangehalt des Speichels. Der größere Gehalt des Speichels der Raucher wird immer wieder hervorgehoben; Lickint[1]) gibt für den Einfluß des Tabakrauchens auf den Rhodangehalt des Speichels die folgende Tabelle:

bei Nichtrauchern, die auch passiv Tabakrauch kaum einatmeten .	0,005—0,02%
bei Nichtrauchern, die passiv Rauch mäßig einatmeten	0,01 —0,03%
bei Nichtrauchern, die passiv Rauch oft einatmeten	0,03 —0,1%
bei Gelegenheitsrauchern	0,03 —0,1%
bei mäßigen Gewohnheitsrauchern	0,08 —0,2%
bei starken Gewohnheitsrauchern	0,02 —0,4%

Beim Rauchen sollen durch Verbrennung der Tabakproteine Cyanverbindungen entstehen und diese die hauptsächlichste Quelle der Rhodanbildung im Körper sein neben kleinen Mengen von Blausäure, die beim Genuß von Obstkernen, manchen Pilzarten, beim Einatmen der Luft geheizter Zimmer usw. in den Körper hineingelangen. Es kommt aber auch vor, daß Personen, die stark rauchen, nur geringe Rhodanmengen ausscheiden. Daß Männer einen größeren Rhodangehalt im Speichel haben als Frauen, dürfte wohl auf das Rauchen der Männer zurückzuführen sein. Sehr auffällig ist es, daß nach den Beobachtungen mehrerer Forscher [Ellenberger und Hofmeister[2]), Grober[3]), Munk[4])] Rhodan nur im Speichel des Menschen vorkommt, dagegen im Speichel von Pferd, Rind, Schaf, Ziege, Schwein, Hund, Kaninchen, Katze, Meerschweinchen völlig fehlt. Nach Pribram[5]) soll in den ersten Lebensmonaten des Menschen das Rhodan im Speichel noch völlig fehlen, diese ältere Angabe ist von Keller[6]) nachgeprüft und bestätigt worden, und zwar auch in Fällen, bei denen im Nasensekret bereits Rhodan nachgewiesen werden konnte. Auch Moll[7]) vermißte das Rhodan im Parotisspeichel eines 7 Monate alten Kindes. Der Parotisspeichel enthält besonders reichlich Rhodan, wenig oder gar keins der Submaxillarisspeichel [Schneider[8])]. Außer im Speichel ist Rhodan auch im Magensafte, Harn, Blut, Milch, Galle, Tränen- und Nasenflüssigkeit nachgewiesen worden, und zwar auch bei Tieren, doch scheint der Gehalt des Speichels an Rhodan beim Menschen den der anderen Körperflüssigkeiten erheblich zu übertreffen. Das Rhodan des Magensaftes stammt nicht etwa einfach aus verschlucktem Speichel, sondern wird von den Magendrüsen abgeschieden [Nencki[9]), Rosemann[10])].

[1]) Lickint, F.: Zitiert auf S. 831.

[2]) Ellenberger u. Hofmeister: Arch. f. prakt. Tierheilk. Bd. 7, S. 265.

[3]) Grober, J. A.: Zitiert auf S. 831.

[4]) Munk, J.: Über das Vorkommen von Rhodankalium im Mundspeichel. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 61, S. 620. 1895.

[5]) Pribram, vgl. Ritter: Jahrb. d. Physiol. u. Pathol. d. ersten Kindesalters Bd. 1, S. 148. 1868, zitiert nach Grober.

[6]) Czerny u. Keller: Des Kindes Ernährung, Ernährungsstörungen und Ernährungstherapie. 1. Abt. 1901.

[7]) Moll, L.: Zur Kenntnis des Parotisspeichels beim Säugling. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 4, S. 307. 1905.

[8]) Schneider, E. C.: Zitiert auf S. 831.

[9]) Nencki, M.: Über das Vorkommen von Sulfocyansäure im Magensafte. Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 28, S. 1318. 1895. — Nencki, M., u. N. Sieber: Beiträge zur Kenntnis des Magensaftes und der chemischen Zusammensetzung der Enzyme. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 32, S. 307. 1901.

[10]) Rosemann, R.: Beiträge zur Physiologie der Verdauung. 1. Mitt. Die Eigenschaften und die Zusammensetzung des durch Scheinfütterung gewonnenen Hundemagensaftes. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 118, S. 498. 1907.

Die Rhodanwasserstoffsäure stammt natürlich letzten Endes aus dem Eiweißstoffwechsel, wie ja aus dem N- und S-Gehalt hervorgeht. Im ursprünglichen Molekül des Eiweißes kommt aber eine Atomgruppierung wie im Rhodan nicht vor, es müßte sich also bei der Bildung des Rhodans um eine Synthese im Laufe des intermediären Stoffwechsels handeln. Auch an eine Beziehung des Rhodans zum Purinkern ist gedacht worden. Doch läßt sich zur Zeit irgend etwas Bestimmtes über die Entstehung des Rhodans im Körper nicht sagen. Experimentell einverleibte Rhodanverbindungen erscheinen beim Hund, Kaninchen und Menschen fast quantitativ im Harn wieder [Pollak[1]), Kabdebó[2])], zugleich ist der Rhodangehalt des Speichels deutlich vermehrt, auch beim Hunde, dessen Speichel sonst rhodanfrei ist, tritt nunmehr Rhodan im Speichel auf. Die vermehrte Rhodanausscheidung durch den Speichel tritt früher auf und dauert länger als die Ausscheidung durch den Harn [Edinger und Treupel[3])].

Ob der Rhodangehalt des Speichels für den Menschen irgendeine physiologische Bedeutung hat, ist zweifelhaft, bei den sehr geringen Mengen, um die es sich handelt, ist diese Vermutung gewiß recht unwahrscheinlich. Von einer antiseptischen Wirkung, die man zuweilen angenommen hat, kann natürlich keine Rede sein; ebenso unbegründet ist die Behauptung, daß die Neigung zu Caries der Zähne mit einem Mangel an Rhodan im Speichel in Zusammenhang stehen soll. Zahlreich sind die Untersuchungen über das Verhalten der Rhodanausscheidung bei Kranken [Grober[4]), Villain[5]), Mayer[6]), Fleckseder[7]), Lickint[8])], doch kann man aus diesen Angaben wohl nicht mehr entnehmen, als daß bei schweren allgemeinen Krankheiten die Rhodanausscheidung im Speichel häufig herabgesetzt oder aufgehoben ist; auch bei starker Vermehrung der Speichelabsonderung (Ptyalismus) findet sich meist eine Verminderung des Rhodangehalts. Nach Joseph[9]) und Ascher[10]) soll ein Zusammenhang zwischen der Lues und der Herabsetzung der Rhodanausscheidung im Speichel bestehen, diese Angabe kann aber wohl als wiederlegt gelten [Angerer[11]), Schmitt[12]), Peter[13])]. Bemerkenswert ist, daß bei schweren, chronischen Erkrankungen des Mittelohrs, bei beiderseitiger Zerstörung des Paukengeflechtes, ebenso unmittelbar nach der Radikal-

[1]) Pollak, L.: Über das Schicksal der Rhodanate im tierischen Organismus. Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 2, S. 429. 1902.

[2]) Kabdebó: Über die Entstehung und das Schicksal des Rhodans im Organismus. (Ungarisch.) Zitiert nach Malys Jahresber. Bd. 37, S. 401. 1907.

[3]) Edinger, A. u. G. Treupel: Untersuchungen über Rhodanverbindungen. 2. Mitt. Münch. med. Wochenschr. Bd. 48, S. 1515. 1901.

[4]) Grober, J. A.: Zitiert auf S. 831.

[5]) Villain, E.: Zitiert auf S. 831.

[6]) Mayer, A.: Über die Menge des Rhodans im menschlichen Speichel und Harn bei Gesunden und in einigen Krankheitszuständen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 79, S. 209. 1904.

[7]) Fleckseder, R.: Zitiert auf S. 824.

[8]) Lickint, F.: Zitiert auf S. 831.

[9]) Joseph, M.: Über die Rhodanausscheidung im Speichel Syphilitischer. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis Bd. 70, S. 49. 1904.

[10]) Ascher, J.: Weitere Ergebnisse über die Ausscheidung von Rhodan im Speichel Syphilitischer. Dermatol. Zentralbl. Bd. 13, S. 162. 1910.

[11]) Angerer, A.: Über Rhodanausscheidung im Speichel des Menschen, mit besonderer Berücksichtigung ihrer Bedeutung für die Diagnose der Syphilis. Inaug.-Diss. Würzburg 1912.

[12]) Schmitt, J.: Über den Rhodangehalt des Speichels Syphilitischer. Inaug.-Dissert. Heidelberg 1914, auch Dermatol. Zeitschr. Bd. 21, S. 233. 1914.

[13]) Peter, Fr.: Über die angebliche Verminderung des Rhodangehalts im Speichel bei Syphilis. Wien. klin. Wochenschr. Bd. 30, S. 595. 1917.

operation der Otitis media kein Rhodan im Speichel nachweisbar ist [Jürgens[1]), Alexander und Reko[2]), Zickgraf[3])].

Unter den *unorganischen* Bestandteilen des Speichels (vgl. die Analysen von Hammerbacher und Jacobi, S. 826 u. 827) überwiegen in auffälliger Weise die Phosphate und die Kaliumsalze. In der Speichelasche ist ebensoviel Phosphorsäure wie Chlor vorhanden und beträchtlich mehr Kalium als Natrium. In der Blutflüssigkeit überwiegt das Chlor die Phosphorsäure und das Natrium das Kalium, während in den geformten Bestandteilen des Körpers mehr Phosphorsäure als Chlor und mehr Kalium als Natrium vorhanden ist. Diese nur wenig beachteten Verhältnisse zeigen besonders eindringlich, daß der Speichel nicht etwa einfach ein Transsudat aus der Blutflüssigkeit ist, sondern vielmehr ein Produkt der Lebenstätigkeit der Zellen darstellt.

Bei reichlicher Zufuhr von Kochsalz mit der Nahrung [Ellenberger[4])] oder bei Einspritzung von Kochsalz ins Blut wird der Kochsalzgehalt des Speichels vermehrt, bei intravenöser Injektion von Carbonaten, Sulfaten und Phosphaten dagegen tritt auch bei großer Absonderungsgeschwindigkeit keine vermehrte Absonderung dieser Stoffe durch den Speichel ein [Asher[5])].

In Spuren kommen im Speichel vor: salpetrigsaure und salpetersaure Salze, Ammoniak, Wasserstoffsuperoxyd [Schönbein[6]), Gries[7]), Wurster[8])]. Es ist zweifelhaft, ob die Nitrite, Nitrate und das Ammoniak auch in frisch abgesondertem Speichel vorhanden sind oder ob sie erst nachträglich, vielleicht auch durch Bakterienwirkung, entstehen. Nach Wurster[8]) bildet sich aus dem Ammoniak des Speichels durch das Wasserstoffsuperoxyd bei alkalischer Reaktion salpetrige, bei saurer Reaktion Salpetersäure. Die Menge dieser Stoffe scheint in weiten Grenzen zu schwanken. Gries[7]) fand in 1 l seines eigenen Speichels 1 mg salpetrige Säure, bei einem 14jährigen Knaben die 10fache Menge. Wurster[8]) erhielt nach der Schultzeschen Methode der Salpeterbestimmung aus je 200 g Speichel, der durch Reizung der Mundhöhlenschleimhaut mit Kochsalz gewonnen worden war, 5,1 und 3,1 mg Stickoxyd, in einem Falle aus 115 ccm Speichel 5,1 mg Stickoxyd, in einem anderen Speichel, der Nitrite enthielt, aus 115 ccm Speichel sogar 28,4 mg Stickoxyd. Den Ammoniakgehalt des Speichels gibt Wurster[8]) auf 0,136—0,1904 g pro Liter an. Severin[9]) dagegen konnte in dem direkt aus einer Parotisfistel aufgefangenen Speichel des Hundes niemals Ammoniak nachweisen, auch nicht nach der Nephrektomie.

Für den *Gasgehalt* des Speichels haben wir die folgenden Analysen von Pflüger[10]) am Submaxillarisspeichel des Hundes (Reizung des N. lingualis) und von Külz[11]) am Parotisspeichel des Menschen (Reizung der Zunge mittels eines

[1]) Jürgens, E.: Die diagnostische Bedeutung der Rhodanreaktion des Mundspeichels bei Ohrenerkrankungen. Monatsschr. f. Ohrenheilk. u. Laryngo-Rhinol. Bd. 35, S. 337. 1901.

[2]) Alexander, G. u. B. Reko: Zur Frage der Verwertbarkeit der Rhodanreaktion des Speichels bei Ohrerkrankungen. Wien. klin. Wochenschr. Bd. 15, S. 1089. 1902.

[3]) Zickgraf, G.: Über die Rhodanreaktion des Parotisspeichels bei Ohrenerkrankungen. Zeitschr. f. Ohrenheilk. u. Krankh. d. oberen Luftwege Bd. 61, S. 280. 1910.

[4]) Ellenberger: Ein Beitrag zu der Frage der Ausscheidung von Salzen durch die Speicheldrüsen. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 22, S. 79. 1896, zitiert nach Zentralbl. f. Physiol. Bd. 10, S. 725; Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 26, S. 397.

[5]) Asher, L.: Untersuchungen über die physiologische Permeabilität der Zellen. Biochem. Zeitschr. Bd. 14, S. 1. 1908.

[6]) Schönbein, C. F.: Über das Vorkommen des salpetrigsauren Ammoniaks in tierischen Flüssigkeiten. Journ. f. prakt. Chem. Bd. 86, S. 151. 1862.

[7]) Gries, P.: Über Metadiamidobenzol als Reagens auf salpetrige Säure. Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 11, S. 624. 1878.

[8]) Wurster, C.: Über einige empfindliche Reagenzien zum Nachweise minimaler Mengen aktiven Sauerstoffs. Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 19, S. 3195. 1886. — Wurster, C.: Die Griessche Reaktion auf salpetrige Säure bei Gegenwart von H_2O_2. Ebenda Bd. 19, S. 3206. 1886. — Wurster, C.: Über die Bildung von salpetriger Säure und Salpetersäure im Speichel aus H_2O_2 und NH_3. Ebenda Bd. 22, S. 1901. 1889.

[9]) Severin, J. B.: Experimentelle Untersuchungen über die Ausscheidung von N-haltigen Substanzen der Parotis bei nephrektomierten Hunden. Inaug.-Dissert. Gießen 1908.

[10]) Pflüger, E.: Die Gase des Speichels. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 1, S. 686. 1868.

[11]) Külz, R.: Über den Gasgehalt menschlicher Sekrete. 1. Gasgehalt des Parotidenspeichels. Zeitschr. f. Biol. Bd. 23, S. 321. 1887.

Glasstabes oder eines kleinen mit 5proz. Essigsäure befeuchteten Pinsels, Kaubewegungen):

		100 ccm Speichel enthalten				
		O	N	CO_2		
		ccm	ccm	auspumpbar	durch P_2O_5 entbunden	im ganzen
Pflüger	Submaxillarisspeichel					
	Hund	0,4	0,7	19,3	29,9	49,2
	,,	0,6	0,8	22,5	42,2	64,7
Külz	Parotisspeichel					
	Mensch	1,01	2,67	3,31	62,47	65,78
	,,	1,33	2,52	3,05	52,50	55,55
	,,	1,46	3,10	3,25	49,48	52,73
	,,	1,38	3,34	3,66	52,99	56,65
	,,	1,19	2,65	3,65	54,16	57,81
	..	1,17	2,75	2,67	42,50	45,17
	..	1,39	3,77	3,73	41,41	45,14
	..	0,84	2,49	4,65	40,17	44,82
	..	0,84	2,37	4,49	44,32	48,81
	..	1,25	3,20	2,31	54,31	56,62
	..	1,04	2,88	2,57	52,83	55,40

Die Werte für Sauerstoff und Stickstoff sind bei Külz höher als bei Pflüger, Külz hält im Hinblick hierauf die Möglichkeit nicht für ganz ausgeschlossen, daß das ausgepumpte Gasgemisch minimale Mengen Luft beigemischt enthalten hat. Bemerkenswert ist der hohe Kohlensäuregehalt des Speichels, nach Pflüger ist der Speichel diejenige Flüssigkeit des tierischen Körpers, die alle anderen, wenigstens bei den Fleischfressern, an Kohlensäurereichtum bei weitem übertrifft. Man kann daraus einen Rückschluß auf die Lebhaftigkeit der Verbrennungsvorgänge in der tätigen Drüse ziehen.

Pathologische Bestandteile. Bei Beeinträchtigung der Nierentätigkeit, bei den verschiedenen Formen von Nephritis, hauptsächlich im Stadium der Urämie, findet eine erhöhte Abgabe von N-haltigen Substanzen durch den Speichel statt. Severin[1]) hat bei normalen und nephrektomierten Hunden mit Parotisfistel die N-Ausscheidung im Speichel untersucht, er bestimmte sowohl die Gesamt-N-Ausscheidung wie den „Filter-N", d. h. den mit Phosphorwolframsäure fällbaren N und den „Filtrat-N", d. h. den mit Phosphorwolframsäure nicht fällbaren N. Er fand in 100 ccm durch Einspritzung von Pilocarpin gewonnenen Speichel:

		Gesamt-N	Filter-N	Filtrat-N
		mg	mg	mg
Hund I	normal	40	25	16
	48 Stunden nach der Nephrektomie	154	45	108
	72 Stunden nach der Nephrektomie	183	8,4	176
Hund II	normal	86	53	33
	48 Stunden nach der Nephrektomie	189	57	125
	72 Stunden nach der Nephrektomie	213	20	196

Danach findet bei nephrektomierten Hunden eine gegenüber der Norm erhöhte Ausscheidung des Gesamt-N (einschließlich Eiweiß) im Speichel statt, die Erhöhung betrug nach 48 Stunden 119,8 bis 285%, nach 72 Stunden 147,7

[1]) Severin, J. B.: Zitiert auf S. 834.

bis 357,5%. Während bei nichtnephrektomierten Hunden die Menge des Filter-N größer ist als die des Filtrat-N, war bei den nephrektomierten Hunden umgekehrt der Filtrat-N größer als der Filter-N. Severin hält aber diese vermehrte N-Ausscheidung nicht für eine echte vikariierende Sekretion, da die Menge des Filtrat-N in 100 g Blut 0,248—0,390 g betrug, also den Filtrat-N im Speichel merklich überstieg.

Den größten Teil der bei Nierenschädigung durch den Speichel ausgeschiedenen N-Schlacken macht der *Harnstoff* aus. Ob in normalem Speichel Harnstoff vorkommt, ist zweifelhaft; v. Zezschwitz[1]), Fleischer[2]) konnten im Pilocarpinspeichel Gesunder entweder gar keinen Harnstoff nachweisen oder nur ganz minimale Spuren. Dagegen will Rabuteau[3]) aus 250 g gemischtem Speichel 0,25 g beinahe reinen Harnstoff und Wurster[4]) aus 200 g Speichel, der durch Reizung der Mundhöhlenschleimhaut mit Kochsalz erhalten worden war, 0,09 g Harnstoff hergestellt haben. Bei Nierenkranken dagegen wurde von mehreren Forschern Harnstoff im Speichel nachgewiesen, v. Zezschwitz[1]) fand einmal 0,1 g Harnstoff in 100 ccm Speichel, Fleischer[2]) beobachtete als größte Ausscheidung 0,3 -0,4 g pro Tag. Jappelli[5]) gibt an, daß Harnstoff nach Einführung in das Blut im Gegensatz zum Zucker leicht in den Speichel übergeht. *Ammoniak* konnte Severin[6]) weder im Speichel normaler noch nephrektomierter Hunde nachweisen; Fleckseder[7]) gibt für zahlreiche Krankheiten einen hohen Ammoniakgehalt des Speichels an. *Eiweiß* fand Fleckseder[7]) im eigenen Speichel 0,07—0,09%, bedeutend höhere Werte öfter, aber durchaus nicht immer bei Nephritiden, bis zu 0,34% im Pilocarpinspeichel bei akuter Urämie. Schlesinger[8]) fand im Speichel bei Nephritikern 0,198—0,257% Eiweiß.

Harnsäure wurde zuerst im Speichel der Uricämischen von Boucheron[9]) mit der Murexidreaktion nachgewiesen. v. Noorden und Fischer[10]) fanden die höchsten Werte der Harnsäureausscheidung bei Gichtkranken und Gichtverdächtigen, öfters auch, aber durchaus nicht regelmäßig, bei chronischer Nephritis; es bestand kein Parallelismus zwischen dem Harnsäurespiegel im Speichel und im Blut. Herzfeld und Stocker[11]) geben den Harnsäuregehalt in 100 ccm Speichel an: bei Polyarthritis, Tubercul. pulmon., Insuff. cordis 0,2 bis 0,6 mg, etwa ebenso hoch wie im normalen Blut (0,3—0,6 mg), bei Hautkrankheiten, Anämie, Pneumonie 1,7—2,5 mg, bei Gicht, Nephritis, Leukämie 3,95—7,80 mg, bei Lebercirrhose 35,54, Urämie 84,83 mg.

[1]) v. Zezschwitz: Untersuchungen des Speichels Gesunder und Nierenkranker. Inaug.-Dissert. Erlangen 1883.

[2]) Fleischer: Untersuchungen des Speichels von Nierenkranken. Verhandl. d. 2. Kongr. f. inn. Med. 1883, S. 119.

[3]) Rabuteau: Über die Ausscheidung von einverleibtem Harnstoff und normalem Harnstoff im Speichel. Gaz. méd. de Paris 1873, S. 286, zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 3, S. 157.

[4]) Wurster, C.: Über die Bildung von salpetriger Säure und Salpetersäure im Speichel aus H_2O_2 und NH_3. Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 22, S. 1901. 1889.

[5]) Jappelli, A.: Wirkung einiger nichtelektrolytischer Substanzen auf die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Speichels und des Blutes und auf die Speichelausscheidung. Arch. ital. de biol. Bd. 52, S. 91 u. 121. 1910, zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 40, S. 352.

[6]) Severin, J. B.: Zitiert auf S. 834.

[7]) Fleckseder, R.: Zitiert auf S. 824.

[8]) Schlesinger, A.: Zitiert auf S. 830.

[9]) Boucheron: De l'acide urique dans la salive. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 100, S. 1308. 1885; Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 48, S. 454. 1896, zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 26, S. 381.

[10]) Noorden, C. v. u. J. Fischer: Über eine Harnsäurereaktion im Speichel. Berl. klin. Wochenschr. Bd. 53, S. 1076. 1916.

[11]) Herzfeld, E. u. A. Stocker: Über das Vorkommen von Harnsäure im normalen und pathologischen Speichel. Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 34, S. 753. 1913.

Lewis und Updegraff[1]) fanden im Speichel gesunder Männer 0,6 bis 2,9 mg-% Harnsäure, die Hälfte der Resultate fiel zwischen 1,6 und 2,1 mg, bei Frauen zwischen 1,05 und 1,15. Die Harnsäure des Speichels wurde immer niedriger gefunden als die des Blutes.

In neuester Zeit haben Morris und Jersey[2]) die N-haltigen Bestandteile des Speichels (Harnsäure, Harnstoff, Ammoniak, Aminosäuren und Kreatinin) unter verschiedenen Bedingungen untersucht; sie fanden, daß der Ammoniakgehalt sehr unregelmäßig wechselt, weil das Ammoniak kein unmittelbares Produkt der Drüsentätigkeit ist, sondern erst nachträglich, wahrscheinlich durch Hydrolyse des Harnstoffs, entsteht, daß dagegen der Gehalt an den anderen Bestandteilen in Beziehung zu der Tätigkeit der Drüse steht. Kauen von Paraffin steigerte den Aminosäuren-N um 722%, Harnstoff + Ammoniak um 374%, Kreatinin um 118%, Harnsäure um 63%; bei Einbringen von Essigsäure in den Mund war der Aminosäuren-N um 302%, Harnstoff + Ammoniak um 200%, Kreatinin um 124%, Harnsäure um 71% gesteigert; bei Aufnahme von Pilocarpin durch den Mund war der Aminosäuren-N gesteigert um 249%, Harnstoff + Ammoniak um 445%, Kreatinin um 171%, Harnsäure um 183%. Der Harnsäuregehalt spiegelt mehr als alle anderen Speichelbestandteile die Drüsentätigkeit wider.

Im Gegensatz zu Harnstoff (und den anderen N-haltigen Schlacken) geht *Zucker* in den Speichel überhaupt nicht über, selbst nicht nach experimenteller Einführung in das Blut und bei stark gesteigerter Speichelabsonderung [Asher[3]), Jappelli[4])], nach Weyert[5]) tritt erst bei einer Steigerung des Blutzuckergehalts auf 0,8% Zucker im Speichel auf. Der normale Speichel ist zuckerfrei [Mestrezat und Lisbonne[6]), Anrep und Cannan[7]), Lewis und Updegraff[1])], die Angabe von Carlson und Ryan[8]), daß der Katzenspeichel glucosehaltig sei, wird von Anrep und Cannan[7]) wegen Mängel der Methodik bezweifelt. Auch im Speichel der Diabetiker ist Zucker meist völlig vermißt worden [Schlesinger[9]), Fleckseder[10]), Wissel[11])]. Nach Pearce[12]) tritt beim Hunde nach Phlorrhizin-

[1]) Lewis, H. B. u. H. Updegraff: The organic constituents of the saliva. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 20, S. 168. 1922, zitiert nach Ber. üb. d. ges. Physiol. Bd. 21, S. 394.

[2]) Morris, J. L. u. V. Jersey: Chemical constituents of saliva as indices of glandular activity. Journ. of biol. chem. Bd. 56, S. 31. 1923, zitiert nach Ber. üb. d. ges. Physiol. Bd. 21, S. 69. — Morris, J. L. u. Ch. T. Way: Further observations on chemical constituents of saliva. Journ. of biol. chem. Bd. 59, S. XXVI. 1924. Zitiert nach Ber. üb. d. ges. Physiol. Bd. 26, S. 196.

[3]) Asher, L.: Untersuchungen über die physiologische Permeabilität der Zellen. Biochem. Zeitschr. Bd. 14, S. 1. 1908.

[4]) Jappelli, A.: Zitiert auf S. 826.

[5]) Weyert, F.: Der Übergang des Blutzuckers in verschiedene Körpersäfte. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1891, S. 187.

[6]) Mestrezat, W. u. M. Lisbonne: Über den Zuckergehalt des Katzenspeichels. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 66, S. 835. 1909, zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 39, S. 329.

[7]) Anrep, G. u. R. K. Cannan: The blood sugar metabolism of the submaxillary gland. Journ. of physiol. Bd. 56, S. 248. 1922.

[8]) Carlson, A. J. u. J. G. Ryan: Glucose im Speichel. Americ. journ. of physiol. Bd. 21, S. 301. 1908, zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 38, S. 391.

[9]) Schlesinger, A.: Zitiert auf S. 830.

[10]) Fleckseder, R.: Zitiert auf S. 824.

[11]) Wissel, F. W.: Over het speeksel bij diabetes mellitus. Dissert. Leiden 1897, zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 27, S. 386.

[12]) Pearce, R. G.: Das Auftreten von Zucker in den Sekreten des Verdauungstraktus nach Zufuhr von Phlorrhizin. Americ. journ. of physiol. Bd. 40, S. 418, zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 49, S. 217. 1919.

einspritzungen Zucker im Speichel auf; dagegen fand Hirayama[1]) beim Kaninchen keinen Einfluß des Phlorrhizins auf die Zuckerausscheidung im Speichel. *Milchsäure* wurde von Limpricht im sauren Parotidenspeichel eines Diabetikers vermißt, dagegen von Lehmann nachgewiesen [nach Schlesinger[2])]; Salvetti[3]) fand unter 30 untersuchten Speichelproben von Säuglingen nur in zwei Milchsäure. *Aceton* konnte Fleckseder[4]) bei einem Patienten mit Acetonurie infolge von Inanition im Destillate des Speichels mit der Jodoformprobe nachweisen, Acetessigsäure dagegen fehlte; ob das Aceton aus dem Blute stammte oder aus der Ausatmungsluft, blieb zweifelhaft. Nach Grifi[5]) geht beim Kaninchen eingespritztes Aceton in den Pilocarpinspeichel über. *Gallenbestandteile* wurden bei Ikterischen im Speichel meist vermißt [Mosler[6]), Schlesinger[2]), Fleckseder[4])], nur Fenwick[7]) will Gallenfarbstoffe und Gallensäuren darin nachgewiesen haben. *Leucin* ist nach Schlesinger[2]) einmal im Speichel einer Hysterischen gefunden worden, *Cholin* und verwandte Basen sollen nach Houdas[8]) konstant im Speichel des Pferdes nachzuweisen sein.

Von *körperfremden Stoffen* gehen nach Aufnahme mit der Nahrung oder nach Einspritzung in das Blut in den Speichel über: Bromkalium, Jodkalium und Jodnatrium [Langley und Fletcher[9]), Bos[10]), Hall[11])], Lithiumcitrat [Langley und Fletcher[9])], Rhodanammonium [Bos[10])], Quecksilber [Oppenheim[12])], Blei [spurweise; Schlesinger[2])], Antipyrin [Bos[10])], Morphium [Rosenthal[13])], Arekolin [Huber[14])]. Dagegen gehen *nicht* in den Speichel über: Ferrocyankalium und -natrium [Langley und Fletcher[9]), Hall[11])], Arsen [Schlesinger[2])], indigoschwefelsaures Natrium [Eckhard[15]), Langley und Fletcher[9])], Indigocarmin, Methylenblau, Hundegalle, Chinin. hydrochlor., Santonin, Extr. Casc. Sagr. sicc., Natr. salicyl. [Bos[10])], Atropin und Physostigmin [Huber[14])].

---

[1]) Hirayama, S.: Zuckergehalt der Verdauungssäfte bei dem mit Phlorrhizin vergifteten Kaninchen. Tohoku journ. of exp. med. Bd. 4, S. 507. 1924.

[2]) Schlesinger, A.: Zitiert auf S. 830.

[3]) Salvetti, G.: Über das Vorkommen von Milchsäure im Speichel des Säuglings, Riv. di clin. pediatr. Bd. 12, S. 418. 1914, zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 44, S. 233.

[4]) Fleckseder, R.: Zitiert auf S. 824.

[5]) Grifi, F.: Über das Vorkommen von Aceton im Speichel. Boll. soc. Eustachiana Bd. 10, S. 1, zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 42, S. 300. 1912.

[6]) Mosler, Fr.: Untersuchungen über die Beschaffenheit des Parotidensekrets und deren praktische Verwendung. Berlin. klin. Wochenschr. 1866, Nr. 16 u. 17.

[7]) Fenwick, S.: Lecture on the presence of bile in the saliva. Lancet Bd. 2, S. 303. 1877, zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 7, S. 253.

[8]) Houdas, J.: Über die Gegenwart von Cholin und verwandter Basen im Speichel des Pferdes. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 156, S. 824. 1913.

[9]) Langley, J. N. u. H. M. Fletcher: On the secretion of saliva, chiefly on the secretion of salts in it. Philosoph. transact. of the roy. soc. of London Bd. 180, S. 109. 1890.

[10]) Bos, P. E.: Experimentelle Untersuchungen über Speichel und Speichelsekretion. Dissert. Amsterdam 1906, zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 36, S. 390.

[11]) Hall, H.: Zur Kenntnis der Speichelabsonderung nach Versuchen an Ziegen. Monatsh. f. prakt. Tierheilk. Bd. 19, S. 249. 1908, zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 38, S. 390.

[12]) Oppenheim, M.: Über das Auftreten von Quecksilber im Mundspeichel. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis Bd. 56, S. 339. 1903.

[13]) Rosenthal, J.: Über die Ausscheidung des subcutan injizierten Morphiums durch den Speichel. Berlin. klin. Wochenschr. 1893, S. 1189.

[14]) Huber, K. J.: Über die Ausscheidung subcutan einverleibter Alkaloide durch die Magenschleimhaut und die Speicheldrüsen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 94, S. 327. 1922.

[15]) Eckhard, C.: Über den Eintritt des in das Blut injizierten indigoschwefelsauren Natrons in den Speichel. Festschrift für L. Ludwig. S. 13. Leipzig 1887.

2. Magensaft.

Zusammenfassende Darstellungen.

Heidenhain, R.: In L. Hermanns Handb. d. Physiol. Bd. V, T. 1, S. 91. Leipzig 1883. — Maly, R.: Ebenda Bd. V, T. 2, S. 37. Leipzig 1881. — Cohnheim, O.: In W. Nagels Handb. d. Physiol. Bd. II, S. 531. Braunschweig 1907. — Bickel, A.: In C. Oppenheimers Handb. d. Biochem. 2. Aufl. Bd. IV, S. 503. Jena 1925.

Der Magensaft wird von den Drüsen der Magenschleimhaut abgesondert, die nach ihrer histologischen Beschaffenheit als Fundus- und Pylorusdrüsen unterschieden werden; das Sekret der Fundus- und Pylorusregion ist daher auch voneinander verschieden (vgl. die Zusammensetzung des Pylorussaftes S. 851).

Um das reine Sekret der Magendrüsen zu erhalten, legt man bei Tieren (Hund) eine Magenfistel an, eine in die Fistel eingelegte Kanüle läßt den abgesonderten Magensaft ausfließen. Aus einer derartigen Fistel erhält man jedoch, solange der Magen leer ist, keinen Saft, eine Anregung der Magendrüsen zur Tätigkeit durch Bestreichen der Magenwände mittels eines eingeführten Glasstabes, einer Feder oder ähnlicher Werkzeuge ist nicht möglich, da der mechanische Reiz unwirksam ist. Erst Pawlow[1]) hat gezeigt, wie man die Magendrüsen durch eine physiologische Erregung in lebhafte Tätigkeit setzen kann. Er durchschnitt die Speiseröhre am Halse und heilte die beiden Enden in die Halswunde ein. Gibt man einem derartig operierten Tiere zu fressen, so fällt die verschluckte Nahrung durch die obere Speisenröhrenfistel heraus, ohne in den Magen zu gelangen (Scheinfütterung); nach wenigen Minuten beginnt aber der Magen lebhaft Saft abzusondern, der in großen Mengen aus der Magenfistel ausfließt. Bei Menschen, bei denen wegen narbigen Verschlusses der Speiseröhre (z. B. infolge von Verätzungen) eine Speiseröhren- und Magenfistel angelegt worden war, hat man in ganz entsprechender Weise Scheinfütterungsversuche angestellt und so völlig reinen Magensaft gewonnen [Sommerfeld[2]), Bickel[3]), Umber[4]), Kaznelson[5]), Bogen[6]); Carlson, Hager und Rogers[7])].

Um die Magensaftabsonderung *während der Verdauung* beobachten zu können, hat Heidenhain einen Teil des Magens abgetrennt und daraus einen blinden Sack gebildet, der sein Sekret durch eine Fistel nach außen abfließen läßt (partielle Magenresektion, „kleiner Magen"). Pawlow[1]) hat dieses Verfahren so vervollkommnet, daß dabei die Fasern des N. vagus geschont werden und nach gelungener Operation ohne Unterbrechung von dem Magen auf das abgetrennte Stück herüberziehen. Wird in den „großen" Magen auf gewöhnliche Weise Nahrung eingeführt, so beginnt auch der „kleine" Magen abzusondern;

[1]) Pawlow, J. P. u. E. O. Schumova-Simanowskaja: Innervation der Magendrüsen beim Hunde. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 3, S. 113. 1889; Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1895, S. 53. — Pawlow, J. P.: Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Übersetzt von A. Walther. Wiesbaden 1898.

[2]) Sommerfeld: Zur Kenntnis der Sekretion des Magens beim Menschen. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1905, Suppl.-Bd. S. 455.

[3]) Bickel, A.: Experimentelle Untersuchungen über die Magensaftsekretion beim Menschen. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 32, S. 1323. 1906; Verhandl. d. 23. Kongr. f. inn. Med. 1906, S. 481.

[4]) Umber: Die Magensaftsekretion des (gastrotomierten) Menschen bei „Scheinfütterung" und Rectalernährung. Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 42, S. 56. 1905.

[5]) Kaznelson, H.: Scheinfütterungsversuche am erwachsenen Menschen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 118, S. 327. 1907; Dissert. Gießen 1907.

[6]) Bogen, H.: Experimentelle Untersuchungen über psychische und assoziative Magensaftsekretion beim Menschen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 117, S. 150. 1907.

[7]) Carlson, A. J., H. Hager u. M. P. Rogers: A note on the chemistry of normal human gastric juice. Americ. journ. of physiol. Bd. 36, S. 50. 1915; Bd. 38, S. 248. 1915.

Pawlow zeigte, daß seine Tätigkeit dabei eine vollständige Kopie der Tätigkeit des großen Magens ist.

Wenn keine Nahrung aufgenommen worden ist, enthält der Magen beim Menschen wie beim Hunde meist eine geringe Menge Flüssigkeit von neutraler oder schwach saurer Reaktion und starkem Schleimgehalt; Takata[1]) gibt für diesen Inhalt des leeren Magens beim Hunde die folgende Zusammensetzung an: spez. Gew. 1006—1007, Trockensubstanz 1,4873%, davon organische Bestandteile 0,9838 und anorganische Bestandteile 0,5035%.

Beim magenkranken Menschen wird zu diagnostischen Zwecken der Mageninhalt einige Zeit nach Aufnahme einer sog. Probemahlzeit entnommen und untersucht. Leider hat sich die Unsitte eingebürgert, solchen Mageninhalt als „Magensaft" zu bezeichnen, wodurch völlig irrtümliche Anschauungen über die Eigenschaften des Magensaftes verursacht worden sind. Zur Vermeidung solcher Irrtümer sollte zwischen Magensaft, dem reinen Sekret der Magendrüsen, und Mageninhalt, wie er bei der Entleerung des Magens gewonnen wird, stets scharf unterschieden werden. Denn natürlich stellt ja der Mageninhalt eine *Mischung* des reinen Magensaftes mit den Bestandteilen der Probemahlzeit und dem verschluckten Speichel dar, sein Gehalt an den charakteristischen Bestandteilen muß also jedenfalls niedriger sein als der des reinen Magensaftes selbst. Will man auf Grund der Untersuchung des Mageninhalts die Zusammensetzung und Menge des abgesonderten Magensaftes durch Rechnung feststellen, so müßte dazu nicht nur die Zusammensetzung und Menge der Probemahlzeit und des bei ihrer Aufnahme mitverschluckten Speichels sowie die Menge des im Augenblick der Ausheberung bereits in den Darm entleerten Mageninhalts bekannt sein, sondern auch — worauf meist nicht genügend hingewiesen worden ist — der *Verlauf* der Entleerung und der Absonderung. Denn es ist natürlich für die im Augenblick der Ausheberung erreichte Zusammensetzung und Menge des Mageninhalts keineswegs gleichgültig, ob die Entleerung des Mageninhalts in den Darm gleichmäßig erfolgt, etwa so, daß in gleichen Zeitabschnitten immer die gleiche Menge oder der gleiche Bruchteil des Vorhandenen in den Darm abgeschoben wird, ob in gleichen Zeiten immer dieselbe Menge Magensaft von konstanter Zusammensetzung abgesondert wird, oder ob gleich nach Einführung der Probemahlzeit ein verhältnismäßig großer Teil des flüssigen Inhalts in den Darm gelangt und nachher in unregelmäßigen Zeitabschnitten wechselnde Mengen entleert werden und auch die Absonderung des Magensaftes erst allmählich qualitativ und quantitativ ihre endgültige Höhe erreicht. Es ist aber gerade sehr wahrscheinlich, daß die zuletzt genannte Art der Entleerung und der Absonderung den tatsächlichen Verhältnissen entspricht. Zahlreiche Untersucher haben sich bemüht, eine Methode der klinischen Magenuntersuchung auszuarbeiten, die es ermöglichte, die Zusammensetzung und Menge des abgesonderten Magensaftes zu berechnen, aber ganz abgesehen davon, daß bisher wohl keine dieser Methoden allgemeine Annahme und Verwendung gefunden hat, beruhen alle diese Methoden auf Voraussetzungen, die sicherlich nicht zutreffen. Bedenkt man endlich, daß die Entleerung des Mageninhalts in den Darm und die Absonderung des Magensaftes einer großen Zahl von wechselnden Einflüssen unterworfen sind, die unter pathologischen Verhältnissen gewiß erst recht unkontrollierbar sein werden, so sieht man ein, daß alle diese Bemühungen von vornherein zur Unfruchtbarkeit verurteilt sein müssen. Man muß sich um so mehr darüber wundern, daß es trotz dieser Schwierigkeiten den Klinikern gelungen ist, auf rein empirischem Wege aus der Untersuchung des

[1]) Takata, M.: On the empty stomach juice, the secretion at the time, when the stomach is empty. Journ. of biochem. Bd. 1, S. 107. 1922, zitiert nach Ber. üb. d. ges. Physiol. Bd. 13, S. 438.

ausgeheberten Mageninhalts ausreichende Schlüsse auf die Funktion des erkrankten Magens zu ziehen, aber man wird es verständlich finden, daß so häufig über unbegreifliche Schwankungen der Untersuchungsergebnisse geklagt wird. Durchaus unberechtigt ist es jedenfalls, aus solchen Schwankungen den Schluß zu ziehen, daß die Absonderung des Magensaftes selbst qualitativ und quantitativ einem starken Wechsel unterworfen sei; die erwähnten Verhältnisse genügen vollauf, um auch bei einer ganz gleichmäßigen Absonderung des Magensaftes die Zusammensetzung und Menge des Mageninhaltes sehr schwankend zu gestalten.

Farbe. Völlig reiner Magensaft, wie er bei der Scheinfütterung gewonnen wird, ist farblos, schwach opalescierend. Ist er durch zurückgetretenen Darminhalt verunreinigt, so zeigt er natürlich gelbe bis grüne Färbung. Gelegentlich kommt auch eine schwach gelblich-bräunliche Färbung vor, die auf minimaler Beimengung veränderten Blutfarbstoffs aus kleinsten Blutungen beruhen mag, wie sie auch unter völlig normalen Verhältnissen bei lebhafter Absonderung vorkommen können. Deutlich blutige Färbung des Magensaftes beobachtete ich bei schwerer Schädigung der Magenschleimhaut durch Hunger und Cl-Entziehung. Über die *Menge* des abgesonderten Magensaftes sind wir nur beim Tiere genau unterrichtet. Beim Hunde schwankt die Menge des nach Scheinfütterung gebildeten Magensaftes in den einzelnen Versuchen sehr stark, während die Zusammensetzung des Saftes, besonders der Gehalt an Salzsäure, demgegenüber fast als konstant bezeichnet werden kann. Die Menge des abgesonderten Magensaftes hängt vor allem vom Ernährungszustand des Tieres ab, gut genährte kräftige Tiere sondern mehr ab als unterernährte schwache; so sinkt auch die Magensaftmenge während des Hungers. Außerdem hängt die Menge von der Stärke des auslösenden Reizes ab, der natürlich unter verschiedenen Umständen in weiten Grenzen schwanken kann; die Menge der aufgenommenen Nahrung spielt dabei eine besonders wichtige Rolle. Nach Arrhenius[1]) ist die totale abgesonderte Menge des Magensaftes der Menge der zugeführten Nahrung bei derselben Art von Nahrung proportional, die Zeit der Verdauung und die mittlere pro Zeiteinheit abgesonderte Menge der Quadratwurzel aus der Menge der aufgenommenen Nahrung proportional. Wolfsberg[2]) fand ein mit der Menge der Nahrung proportionales Wachsen der Absonderung nur für Fleisch, Bouillon und Milch, nicht für Kartoffeln, Butter, Brot, Zucker. Pawlow gibt die stündliche Absonderung bei Scheinfütterung zu 117—140 ccm an, ich fand im Mittel von 15 Versuchen bei einer durchschnittlichen Versuchsdauer von 3 Stunden 27 Minuten eine Gesamtmenge von 708 ccm, d. h. eine durchschnittliche stündliche Magensaftproduktion von 205 ccm. Die Absonderungsgeschwindigkeit ist im Anfang des Versuchs am größten, ich erhielt bis zu 430 ccm in der ersten Stunde des Versuchs. Die größte Gesamtmenge, die ich beobachtete, war einmal 917 ccm in $3^1/_2$ Stunden bei einem Hunde von 24 kg Körpergewicht, das ist ungefähr die Hälfte der Blutmenge des Tieres. Carlson[3]) fand die Menge des Appetitsaftes bei einem erwachsenen Manne mit Magenfistel zu 1,5–11 ccm, durchschnittlich 3,5 ccm in der Minute, also 210 ccm in der Stunde. Es ist mir allerdings zweifelhaft, ob man diese Werte auch auf völlig normale Verhältnisse übertragen darf. Es wäre jedenfalls sehr wohl möglich, daß infolge der Entleerung des abgesonderten

[1]) Arrhenius, S.: Die Gesetze der Verdauung und Resorption. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 63, S. 323. 1909.

[2]) Wolfsberg, O.: Über die Einwirkung einer Reihe von Nahrungsmitteln auf die Sekretion der Verdauungsdrüsen. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 91, S. 344. 1914.

[3]) Carlson, A. J.: The secretion of gastric juice in health and disease. Physiol. reviews. Bd. 3, S. 1. 1923.

Magensaftes durch die Fistel der Magen zu immer neuer Tätigkeit angeregt wird, während beim Zurückbleiben des Saftes in der Magenhöhle resp. Entleerung in das Duodenum, wie es unter normalen Verhältnissen stattfindet, vielleicht eine Hemmung der absondernden Tätigkeit eintritt [vgl. Sokolow[1]), Cohnheim und Marchand[2])]. Immerhin wird man die vom Menschen nach einer reichlichen Mahlzeit abgesonderte Magensaftmenge doch wohl sicher auf wenigstens 1 Liter veranschlagen dürfen (vgl. S. 853).

Der *Verlauf* der Absonderung ist sehr regelmäßig. Die abgesonderte Menge Magensaft erreicht verhältnismäßig schnell (im Verlauf der ersten halben Stunde) ihren Höhepunkt und sinkt dann allmählich ab. Der Grund für diese Abnahme der Absonderung ist einmal das Nachlassen des bei der Scheinfütterung gesetzten Reizes, da das Tier natürlich am Anfang der Fütterung am gierigsten frißt, dann aber auch die Verarmung des Körpers an Wasser und den für die Bildung der spezifischen Bestandteile des Sekrets notwendigen Körpern (Chloride, Muttersubstanzen des Pepsins).

Das *spezifische Gewicht* des Hundemagensaftes beträgt 1002—1006, das des menschlichen Magensaftes nach Carlson, Hager und Rogers[3]) 1006—1009, im Durchschnitt 1007, es schwankt also nur in engen Grenzen, übereinstimmend mit der sehr konstanten Zusammensetzung.

Die *Gefrierspunktserniedrigung* des Magensaftes stimmt annähernd mit der des Blutes überein, bei hoher Sekretionsenergie kann sie deutlich etwas über, bei herabgesetzter Sekretionsenergie unter dem Werte des Blutes liegen. Für den Hundemagensaft bei Scheinfütterung fand ich[4]) Werte zwischen 0,518 und 0,643°, in denjenigen Versuchen, in denen keine Spülung des Magens vor dem Versuch stattfand, so daß jede Verdünnung des Magensaftes ausgeschlossen war, lagen die Werte jedoch zwischen 0,580 und 0,643°. Sommerfeld[5]) fand in Übereinstimmung hiermit bei einem 10jährigen Mädchen mit Magen- und Speiseröhrenfistel die Gefrierpunktserniedrigung des beim Kauen von Speisen reflektorisch abgesonderten Magensaftes zu 0,47—0,65°, in sehr vielen Versuchen zu 0,61, Carlson, Hager und Rogers[3]) unter ähnlichen Bedingungen zu 0,55—0,62°. Für den Magensaft aus dem „kleinen Magen" eines Hundes dagegen gibt Bickel[6]) die in auffallend weiten Grenzen schwankenden Werte 0,52—1,21 an; der Grund für die starke Abweichung von den sonst gefundenen Werten bleibt unklar, ich möchte es aber als sehr unwahrscheinlich bezeichnen, daß so hohe Werte für die Gefrierpunktserniedrigung den tatsächlichen Verhältnissen entsprechen. In einem Versuche am Hunde mit Scheinfütterung, bei dem ich die Gefrierpunktserniedrigung des Blutes zugleich mit der des Magensaftes feststellte, betrug sie vor dem Versuch 0,589, nach dem Versuch 0,600, die Gefrierpunktserniedrigung des Magensaftes schwankte zwischen 0,628 und 0,643, war also während des dreistündigen Versuchs stets größer als die des Blutes. Die mole-

[1]) Sokolow, A.: Über den Einfluß der Säuren auf die Magensaftabsonderung. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 8, S. 680. 1903.

[2]) Cohnheim, O. u. F. Marchand: Zur Pathologie der Magensaftsekretion. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 63, S. 41. 1909.

[3]) Carlson, A. J., A. Hager u. M. P. Rogers: Zitiert auf S. 839.

[4]) Rosemann, R.: Beiträge zur Physiologie der Verdauung. 1. Mitt. Die Eigenschaften und die Zusammensetzung des durch Scheinfütterung gewonnenen Hundemagensaftes. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 118, S. 467. 1907.

[5]) Sommerfeld, P.: Zur Kenntnis der Sekretion des Magens beim Menschen. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1905, Suppl.-Bd. S. 455. — Sommerfeld, P.: Beiträge zur chemischen Zusammensetzung des menschlichen (kindlichen) Magensaftes. Biochem. Zeitschr. Bd. 9, S. 352. 1908.

[6]) Bickel, A.: Untersuchungen über den Magensaft. Münch. med. Wochenschr. Bd. 51, S. 1642. 1904; Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 42, S. 60. 1905.

kulare Konzentration des Magensaftes hält sich also im allgemeinen in der Nähe der molekularen Konzentration des Blutes, meist liegt sie, besonders bei lebhafter Absonderungstätigkeit etwas über ihr; ganz ebenso verhält sich der Darm- und Pankreassaft (vgl. S. 867 u. 871). Diese Tatsache stellt ein bemerkenswertes Verhalten dar, das die sekretorische Tätigkeit des Magens, Darms und Pankreas deutlich von der der Speicheldrüsen unterscheidet, da ja die molekulare Konzentration des Speichels (vgl. S. 825) stets erheblich niedriger als die des Blutes ist und in viel weiteren Grenzen schwankt. Der Grund für dieses verschiedene Verhalten liegt sicherlich in den besonderen Bedingungen der Absonderungstätigkeit der einzelnen Drüsen, die wir noch nicht genügend übersehen können. Ich stelle mir vor, daß bei der Aufspeicherung von Chloriden in der Magenschleimhaut als Material für die Salzsäurebildung die molekulare Konzentration des Blutes eine obere Grenze darstellt, die von der anziehenden Kraft der Drüsenzellen nur um ein geringes überschritten werden kann. Und ähnlich mögen die Verhältnisse bei den Zellen der Darmschleimhaut und des Pankreas liegen.

Für die *Leitfähigkeit* des Magensaftes aus einem kleinen Magen beim Hunde fand Bickel[1]) Werte zwischen 0,01959 und 0,05315 bei 25°, die *Oberflächenspannung* ist nach Bickel[2]) stets geringer als die des Blutes und schwankt in engen Grenzen. Für die *optische Drehung* des Magensaftes, die auf den Gehalt an eiweißartigen Substanzen zu beziehen ist, gibt Schoumow-Simanowsky[3]) — 0,7 bis 0,73 im 200 mm langen Rohr an; ich fand nur eine Drehung von — 0,17 bis 0,37 im 220 mm-Rohr.

Die *Reaktion* des Magensaftes ist natürlich wegen des reichen Gehalts an Salzsäure stark sauer, normaler Magensaft enthält beim Hunde wie beim Menschen 0,45—0,58% Salzsäure, die ganz als „freie" Säure vorhanden ist, da der Magensaft säurebindende Substanzen nur in Form einer sehr geringen Menge Eiweiß enthält, die quantitativ hierfür überhaupt nicht in Frage kommt. Die Wasserstoffionenkonzentration des durch Scheinfütterung gewonnenen Hundemagensaftes fand ich[4]) dementsprechend zu $1{,}06—1{,}59 \cdot 10^{-1}$ ($p_H = 0{,}97—0{,}80$), daraus würde sich ein Salzsäuregehalt von 0,43—0,64% ergeben. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß die Wasserstoffionenkonzentration des menschlichen Magensaftes von gleicher Größenordnung sein wird. Menten[5]) fand für die H-Ionenkonzentration in einem unverdünnten Magensaft aus einer menschlichen Magenfistel $p_H = 0{,}92—1{,}58$; der Wert 0,92 stimmt mit dem von mir für den Hundemagensaft gefundenen überein, der Wert 1,58 dürfte einem bei geringer Sekretionsenergie abgesonderten und daher HCl-armen Safte entsprechen. Wenn früher für die H-Ionenkonzentration meist niedrigere Werte angegeben worden sind, so beruht dies wieder auf der schwer begreiflichen Verwechslung von Magen*saft* und Magen*inhalt*: daß der Mageninhalt natürlich eine geringere Wasserstoffionenkonzentration haben muß als der Magensaft, aus dem er erst durch Verdünnung mit Speichel und den Bestandteilen der Probemahlzeit entstanden ist, sollte allerdings selbstverständlich sein. Bei niedriger Sekretionsenergie und bei Schädigung der Magendrüsen durch Hunger und Chlorentziehung beobachtete

[1]) Bickel, A.: Zitiert auf S. 842.

[2]) Bickel, A.: Über die Oberflächenspannung von Körpersäften unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 31, S. 1103. 1905. — Vgl. S. Kascher: Die Oberflächenspannung von Körpersäften unter normalen und pathologischen Bedingungen. Inaug.-Dissert. Berlin 1907.

[3]) Schoumow-Simanowsky, E. O.: Über den Magensaft und das Pepsin bei Hunden. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 33, S. 336. 1894.

[4]) Rosemann, R.: Beiträge zur Physiologie der Verdauung. 7. Mitt. Die Wasserstoffionenkonzentration des Magensaftes. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 169, S. 188. 1917.

[5]) Menten, M. L.: Die Acidität des unverdünnten Magensaftes in einem Falle einer menschlichen Magenfistel. Journ. of biol. chem. Bd. 22, S. 341. 1916, zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 46, S. 204.

ich geringere Werte der Wasserstoffionenkonzentration bis herab zu $2{,}96 \cdot 10^{-2}$. Dabei erwies sich der aus diesen Werten berechnete Salzsäuregehalt als merklich niedriger als die durch Titration des Magensaftes bestimmte Gesamtacidität. Der Grund für diese Differenz ist nicht klar, die Vermutung liegt nahe, daß in diesen Fällen vielleicht doch eine andere, schwächer dissoziierte Säure (Milchsäure?) neben der Salzsäure im Magensafte vorhanden gewesen ist (vgl. S. 853).

Die *Zusammensetzung* des Magensaftes ergibt sich aus den beiden folgenden von mir[1]) ausgeführten Analysen des Hundemagensaftes nach Scheinfütterung.

	Versuch 1	Versuch 2
Menge des untersuchten Magensaftes	1480 ccm	1350 ccm
Trockensubstanz	0,38732%	—
Organische Substanz	0,26060%	—
Gesamtasche	0,12672%	0,13604%
HCl	0,56570%	0,55690%
Cl in HCl	0,55020%	0,54160%
Chloralkalien	0,12294%	0,13265%
Cl in Chloralkalien	0,06715%	0,06958%
Na	0,02502%	0,01979%
K	0,03077%	0,04328%
SO_3	0,00118%	0,00094%
Ca	0,00022%	0,00007%
Mg	0,00049%	0,00053%
P_2O_5	0,00061%	0,00068%

Sieht man von den nur in ganz geringfügigen Mengen vorkommenden Bestandteilen ab, so enthält also der Magensaft: 0,26% organische Substanz (vorwiegend eiweißartiger Natur), 0,56—0,57% Salzsäure und 0,12—0,13% Chloralkalien, alles andere verschwindet dagegen vollständig. Immerhin sind diese nur spurweise vorkommenden Bestandteile nicht ganz ohne Interesse. Es ist nämlich bemerkenswert, daß das Kalium das Natrium und das Magnesium das Calcium überwiegt. In den Flüssigkeiten des Körpers finden sich gerade die an zweiter Stelle genannten Metalle in größerer Menge als die an erster Stelle aufgeführten, in den festen Bestandteilen dagegen ist das Verhältnis umgekehrt, etwa so wie im Magensafte. Das scheint mir darauf hinzuweisen, daß der Magensaft nicht etwa ein einfaches Transsudat der Blut- oder Lymphflüssigkeit ist, sondern daß er aus den Zellen der Magendrüsen stammt, die ihn durch ihre Lebenstätigkeit bereiten. Schwefelsäure und Phosphorsäure resp. die Salze dieser Säuren enthält der normale Magensaft überhaupt nicht; denn die geringen Mengen, die ich darin fand, dürften aus der Verbrennung des Eiweißes stammen. Es ist nötig, die Abwesenheit von Schwefel- und Phosphorsäure im normalen Magensafte besonders zu betonen, weil sich die entgegengesetzte Angabe mit großer Hartnäckigkeit erhält. Besonders die „sauren Phosphate" spielen noch immer in den Überlegungen vieler Autoren über die Acidität des Magensaftes eine gewisse Rolle, obwohl schon mehrfach darauf hingewiesen worden ist[2]), daß ihnen sicherlich eine besondere Bedeutung dabei nicht zukommt. Sollten sich in einem normalen Magen*inhalte* solche Phosphate finden, so könnten sie jedenfalls nicht aus dem Magensafte, sondern nur aus der Probemahlzeit stammen, die natürlich Phosphate

[1]) Rosemann, R.: Zitiert auf S. 842.

[2]) Moritz, F.: Die Verdeckung der Salzsäure des Magensaftes durch Eiweißkörper. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 44, S. 277. 1889. — Volhard, F.: Über das Alkalibindungsvermögen und die Titration der Magensäfte. Münch. med. Wochenschr. Bd. 50, S. 2185. 1903. — v. Tabora: Über die Phosphate des Mageninhalts. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 56, S. 369. 1905.

immer enthalten wird. Eisen enthält der Magensaft regelmäßig in Spuren, wahrscheinlich ist es im Molekül des Pepsins gebunden.

Über Trockensubstanz, Asche und organische Substanz des Magensaftes liegen noch die folgenden Bestimmungen vor:

	Trockenrückstand		Asche		Organische Substanz	
	Einzelbestimmungen	Mittel	Einzelbestimmungen	Mittel	Einzelbestimmungen	Mittel
Hundemagensaft.						
Schoumow-Simanowsky[1])	0,428 –0,600	0,528	0,094—0,166	0,135	0,268—0,486	0,393
Pawlow und Schoumow-Simanowsky[2])	0,350—0,966	0,47				
Nencki und Sieber[3]) . .	0,160—0,407	0,306				
Rosemann[4])	0,260—0,659	0,428	0,085—0,204	0,133	0,176—0,489	0,294
Menschlicher Magensaft.						
Carlson, Hager und Rogers[5])	0,48 —0,606	0,556	0,11—0,14	0,126	0,34—0,47	0,430

Für normalen menschlichen Magensaft (Appetitsaft aus Magenfistel) gibt Carlson[6]) die folgende Zusammensetzung an:

Acidität	freie HCl	0,40—0,50%
	Gesamtacidität	0,45—0,60%
Feste Bestandteile	organisch	0,42—0,46%
	unorganisch	0,13—0,14%
Spezifisches Gewicht		1006—1009
Osmotische Konzentration		— 0,55—0,62°
Gesamtstickstoff		0,051—0,075%
Aminosäurenstickstoff		3—10 mg%
Ammoniak		2—8 mg%
Chloride		0,50—58%

Es ist bemerkenswert, daß die Werte der Einzelbestimmungen bei allen Untersuchern in weiten Grenzen schwanken, vom Einfachen bis zum Doppelten und darüber. Die Ursache dieser Schwankungen ist nicht bekannt, eine einfache Beziehung zur Menge des Magensaftes, wie sie für den Speichel von Heidenhain gefunden worden ist (vgl. S. 830), trat jedenfalls in meinen Untersuchungen nicht hervor. Ich werde weiter unten eine Anschauung zu erwähnen haben, nach der der Magensaft bei seiner Absonderung stets eine konstante Acidität besitzen soll, während die tatsächlich beobachteten Schwankungen des Säuregehalts auf nachträgliche Neutralisation zurückgeführt werden; wenn dies zuträfe, sollte man doch wohl auch für die anderen Bestandteile des Magensaftes eine wenigstens annähernde Konstanz erwarten. Dies ist aber, wie man sieht, durchaus nicht der Fall. Man muß daraus doch wohl schließen, daß der Magensaft, wie andere Sekrete auch, je nach den wechselnden Bedingungen des Ernährungszustandes, des auslösenden Reizes und der Sekretionsenergie der absondernden Zellen in sehr verschiedener Zusammensetzung abgesondert werden kann.

Über den Magensaft des Pflanzenfressers hat Grosser[7]) einige Angaben gemacht, er erhielt aus dem „kleinen Magen" einer Ziege 274 ccm Magensaft, spez. Gew. 1006, Δ 0,66°,

[1]) Schoumow-Simanowsky, E. O.: Zitiert auf S. 843.

[2]) Pawlow, J. P. u. E. O. Schoumow-Simanowsky: Zitiert auf S. 839.

[3]) Nencki, M. u. N. Sieber: Beiträge zur Kenntnis des Magensaftes und der chemischen Zusammensetzung der Enzyme. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 32, S. 291. 1901.

[4]) Rosemann, R.: Zitiert auf S. 842.

[5]) Carlson, A. J., H. Hager u. M. P. Rogers: Zitiert auf S. 839.

[6]) Carlson, A. J.: Zitiert auf S. 841.

[7]) Grosser, P.: Untersuchungen über den Magensaft der Wiederkäuer. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 19, S. 265. 1905.

Trockenrückstand 1,142%, davon 0,84% Asche (0,798% NaCl + 0,042% andere anorganische Bestandteile) und 0,302% organische Substanz, Gesamtacidität = 0,0438% HCl. Auffallen muß an diesen Angaben die sehr geringe Acidität. Belgowski[1]) hat den Magensaft aus dem „kleinen Magen" von Kälbern untersucht; er fand freie HCl 0,13—0,36%, zuweilen sogar bis zu 0,46%, spez. Gew. 1,0018—1,0031, Trockenrückstand 0,353—0,506%, Asche 0,142 bis 0,238%.

Die *organische Substanz* des Magensaftes ist in der Hauptsache ein eiweißähnlicher Körper, der allerdings schon beim Stehenlassen sein Verhalten ändert. Der von mir untersuchte frische Magensaft des Hundes gab die Millonsche und die Biuretreaktion, auf Zusatz von Salpetersäure in der Kälte keine Fällung, beim Erhitzen schwach flockige Fällung und Gelbfärbung, die beim Übersättigen mit NH_3 intensiv wurde, Zusatz des gleichen Volumens gesättigter Ammonsulfatlösung gab Fällung, ebenso Zusatz von Alkohol, beim Erhitzen bis zum Kochen trat reichliche weiße, flockige Fällung ein, auch nach vorhergehender Neutralisierung. Beim Neutralisieren in der Kälte trat eine Trübung ein, die beim Eintritt der Neutralität sich wieder völlig aufklärte, kochte man den nunmehr klaren Saft, so entstand jetzt wiederum eine Fällung. Schoumow-Simanowsky[2]) gibt an, daß im frischen Magensaft die Biuretreaktion fehlt und erst beim Stehen auftritt. Friedenthal[3]) vermißte bei einem 14 Tage alten Magensafte die Fällung beim Neutralisieren und beim Kochen. Ich selbst[4]) fand in meinen Magensäften, nachdem sie etwa 10 Jahre im Laboratorium gestanden hatten, eine sehr deutliche Biuretreaktion, dagegen im Gegensatz zu früher keine Millonsche Reaktion, auf Zusatz von Salpetersäure keine Fällung, beim Kochen mit Salpetersäure Gelbfärbung, die beim Übersättigen mit NH_3 in Orange überging, keine Fällung beim Neutralisieren, beim Kochen, auch nicht beim Kochen nach Neutralisieren, keine Fällung bei Zusatz von Alkohol, bei Halbsättigung und bei Ganzsättigung mit Ammonsulfat. Zugleich war die peptische Kraft stark herabgesetzt oder ganz geschwunden. Diese eigenartige Veränderung der Eigenschaften der eiweißartigen Substanz im Magensaft verdiente wohl eine eingehendere Untersuchung.

Den N-Gehalt des Hundemagensaftes fand ich zu 0,036—0,054% bei einem Gehalt an organischer Substanz von 0,273 resp. 0,434%. Carlson, Hager und Rogers den N-Gehalt des menschlichen Magensaftes zu 0,051—0,074, im Mittel 0,060% bei einem Gehalt an organischer Substanz von 0,34—0,47, im Mittel 0,43%. Nencki und Sieber[5]) sowie Pekelharing[6]) fanden in der mittels Dialyse des Magensaftes gefällten Substanz einen mittleren N-Gehalt von 14,39%. Legt man diesen Wert einer Berechnung zugrunde, so ergibt sich, daß neben dem Eiweiß nur minimale Mengen organischer, nicht eiweißartiger Substanz im Magensafte vorkommen können. Dazu gehört die *Sulfocyansäure* (Rhodanwasserstoffsäure), die nach Nencki[7]) häufig im Magensafte vorkommt, auch wenn keine Verunreinigung mit Speichel stattgefunden hat; auch ich habe mich von dem

[1]) Belgowski, J.: Ein Beitrag zur Lehre von der Labmagenverdauung der Wiederkäuer. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 148, S. 319. 1912.

[2]) Schoumow-Simanowsky, E. O.: Zitiert auf S. 843.

[3]) Friedenthal, H.: Beiträge zur Kenntnis der Fermente. 1. Teil. Die chemische Natur der Fermente. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1900, S. 185.

[4]) Rosemann, R.: Zitiert auf S. 842.

[5]) Nencki, M. u. N. Sieber: Zitiert auf S. 845.

[6]) Pekelharing, C. A.: Mitteilungen über Pepsin. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 35, S. 8. 1902.

[7]) Nencki, M.: Über das Vorkommen von Sulfocyansäure im Magensafte. Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 28, S. 1318. 1895. — Nencki, M. u. N. Sieber: Beiträge zur Kenntnis des Magensaftes und der chemischen Zusammensetzung der Enzyme. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 32, S. 307. 1901; vgl. Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 29, S. 345. 1900, Anmerkung.

Vorhandensein dieses Körpers in den von mir untersuchten Magensäften mehrfach überzeugt. *Milchsäure* habe ich im normalen Magensafte niemals nachweisen können.

Häufig ist dem Magensafte *Schleim* in Form von glasigen Flöckchen beigemengt, er stammt aus den Schleimdrüsen der Magenschleimhaut. Alle ätzend wirkenden Stoffe (absoluter Alkohol, Sublimat, Silbernitrat, Senföl, Jodtinktur), ferner hohe Temperaturen, elektrische Reizung lösen starke Schleimbildung aus; die Reaktion bleibt dabei auf die vom Reiz getroffene Stelle beschränkt [Bickel[1])]. Auch bei Gastritis findet sich starke Vermehrung der Schleimbildung [Wiltrup[2])]. Der Magenschleim liefert bei der Spaltung Eiweiß, Kohlenhydrat und eine gepaarte Schwefelsäure, die *Mucoitinschwefelsäure*; nach Abspaltung der Schwefelsäure bleibt ein *Mucoitin* übrig, das aus Essigsäure, Glucuronsäure und Glucosamin besteht [Levene und López-Suárez[3])]. Ultramikroskopische Granula im Magensafte beobachtete Bickel[4]).

Die *anorganischen Bestandteile* des Magensaftes sind in der Hauptsache die Salzsäure und die Chloride, andere anorganische Bestandteile kommen daneben nur in Spuren vor (vgl. S. 844). Die Chloride sind NaCl und KCl, außerdem findet sich regelmäßig eine geringe Menge NH_4Cl. Ich fand in 100 ccm Magensaft im Mittel mehrerer Bestimmungen 0,0078% NH_3, Huber[5]) 0,0005—0,0035%, Carlson, Hager und Rogers[6]) 0,002—0,003%, Rosenheim[7]) im Mageninhalte 0,01—0,015%, Strauss[8]) ebenfalls im Mageninhalte 0,010—0,021%; bei den beiden letzteren Bestimmungen war natürlich zu dem NH_3-Gehalt des Magensaftes noch der des Speichels hinzugekommen. Nach Sticker[9]) soll das gesamte Ammoniak des Mageninhaltes aus dem Speichel stammen; dies trifft jedenfalls nicht zu, da im reinen Magensafte Ammoniak nachzuweisen ist. Nach Huber[5]) ist der NH_3-Gehalt des Magensaftes bei reichlicher Eiweißdiät sowie bei Zusatz von NH_3-Salzen zur Nahrung, ferner bei Magengeschwür und Krebs erhöht. Der NH_3-Gehalt des Magensaftes ist deutlich höher als der des Blutes oder Blutplasmas, er kann also nicht durch bloße Diffusion in den Magensaft gelangt sein. Vielleicht stammt das NH_3 aus der Eiweißsubstanz des Magensaftes, es wäre denkbar, daß die eigenartige Umwandlung, die diese nach der Entleerung beim Stehen erleidet, unter NH_3-Abspaltung vor sich geht, andererseits wäre auch möglich, daß das NH_3 ein Produkt der Zelltätigkeit bei der Absonderung des Magensaftes wäre. In beiden Fällen würde das NH_3 des Magensaftes Beachtung verdienen.

Der Gehalt des Magensaftes an Salzsäure und Chloriden reicht völlig aus, um die beobachtete Gefrierpunktserniedrigung des Magensaftes zu erklären. Dies beweist in Übereinstimmung mit dem Ergebnis der chemischen Analyse,

[1]) Bickel, A.: Zur pathologischen Physiologie der Magenkatarrhe. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 89, S. 34. 1907; C. Oppenheimers Handb. d. Biochem. Bd. III, 1, S. 53. Jena 1910.

[2]) Wiltrup, G.: Untersuchungen über die Ventrikelsekretion bei 1000 Patienten, speziell mit Rücksicht auf die Pepsin- und Schleimsekretion. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 23, S. 219. 1917.

[3]) Levene, P. A. u. J. López-Suárez: Journ. of biol. chem. Bd. 36, S. 105. 1918.

[4]) Bickel, A.: Untersuchungen über den Magensaft. Münch. med. Wochenschr. Bd. 51, S. 1642. 1904.

[5]) Huber, H. L.: Das Ammoniak des Magensaftes. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. New York Bd. 13, S. 13. 1915; Americ. journ. of physiol. Bd. 39, S. 404. 1919, zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 45, S. 180; Bd. 49, S. 211.

[6]) Carlson, A. J., H. Hager u. M. P. Rogers: Zitiert auf S. 839.

[7]) Rosenheim, Th.: Über das Vorkommen von NH_3 im Mageninhalte. Zentralbl. f. klin. Med. Bd. 13, S. 817. 1892.

[8]) Strauss, H.: Über das Vorkommen von Ammoniak im Mageninhalt usw. Berlin. klin. Wochenschr. 1893, S. 398.

[9]) Sticker, G.: Ammoniak im Mageninhalt und im Speichel. Münch. med. Wochenschr. Bd. 43, S. 1010 u. 1041. 1896.

daß andere Körper, etwa organische Nichtelektrolyte unbekannter Zusammensetzung, im Magensafte quantitativ keine Rolle spielen.

Der Gesamtchlorgehalt des Magensaftes schwankt in engen Grenzen von 0,54—0,64%; er ist mehr als doppelt so hoch wie der des Blutes und auch erheblich höher als der des Blutserums. Es ergibt sich hieraus wiederum, daß von einer bloßen Diffusion der Bestandteile des Magensaftes aus dem Blute in das Sekret bei der Absonderung nicht die Rede sein kann, daß vielmehr Zelltätigkeit, die zu einer Anreicherung der Chloride führt, erforderlich ist. Bei einem Versuch der Erklärung der Magensaftabsonderung muß das im Auge behalten werden.

Die gesamte Chlormenge, die bei der Scheinfütterung in einem Versuch von etwa 3 Stunden Dauer ausgeschieden und damit dem Körper entzogen wird, kann bis zu 5,5 g betragen; da nach meinen Bestimmungen der Gesamtchlorgehalt meines Versuchshundes 29 g betrug, würde die entleerte Menge fast 20% des Vorrates ausmachen. Der Körper pflegt sonst seinen Chlorvorrat sehr energisch festzuhalten; bei einer chlorarmen Diät sinkt sofort die Chlorausscheidung im Harn auf ganz geringe Werte, so daß durch eine derartige Diät eine irgendwie in Betracht kommende Entchlorung des Körpers überhaupt nicht erreicht werden kann. Die Entleerung des bei der Scheinfütterung gebildeten Magensaftes nach außen ist in der Tat die einzige Methode, mit der man dem Körper erhebliche Mengen Chlor entziehen kann. Ich komme auf die Wirkungen dieses Verfahrens weiter unten zurück.

Wenn schon der Gesamtchlorgehalt des Magensaftes überhaupt nur in engen Grenzen schwankt, so ist das in noch höherem Maße der Fall, wenn man die während eines Scheinfütterungsversuches abgesonderten Magensäfte untereinander vergleicht, die größte von mir beobachtete Schwankung betrug in einem Versuche 0,5818—0,6181, in einem anderen Versuche 0,6060—0,6424; man kann also von einer fast völligen Konstanz sprechen. Dagegen sind die Schwankungen im Gehalt des Magensaftes an Cl in HCl und an Cl in der Asche größer. Die Konstanz des Gehaltes an Gesamtchlor bedingt es dabei als eine notwendige Folge, daß die Schwankungen des Cl in HCl und des Cl der Asche in entgegengesetzter Richtung verlaufen; einem hohen Gehalt an Cl in HCl entspricht ein niedriger Gehalt an Aschenchlor und umgekehrt. Der Salzsäuregehalt des Hundemagensaftes schwankt von 0,45—0,58%, völlig entsprechende Werte wurden im menschlichen Magensafte, wie er von Patienten mit Magen- und Speiseröhrenfistel völlig rein von Beimengungen erhalten wurde, gefunden; danach ist man berechtigt, die am Hunde beobachteten Tatsachen auch auf die Verhältnisse beim Menschen zu übertragen. Im Laufe eines Versuchs nimmt häufig der HCl-Gehalt des Magensaftes im Anfang ziemlich schnell bis zu einem Maximum zu und sinkt dann wieder ab, der Gehalt an Chloralkalien verhält sich natürlich umgekehrt, so daß das Gesamtchlor fast unverändert bleibt. Der nachfolgende Versuch gibt ein Beispiel für dieses sehr charakteristische Verhalten.

Stunde	Menge des Magensaftes ccm	Gesamt-Cl %	Cl in HCl %	Cl in Chloralkalien %
0—1/2	169	0,56	0,45	0,11
1/2—1	145	0,58	0,53	0,05
1—1 1/2	102	0,58	0,53	0,05
1 1/2—2	43	0,56	0,48	0,08
2—2 1/2	21	0,56	0,32	0,24
2 1/2—3	34	0,58	0,37	0,21
3—3 1/2	20	0,57	0,39	0,18
3 1/2—4	21	0,57	0,34	0,23
4—4 1/2	25	0,56	0,34	0,22

Für diese Schwankungen im HCl-Gehalt des Magensaftes in den verschiedenen Portionen eines Versuchs haben HEIDENHAIN[1]) und PAWLOW[2]) folgende Erklärung gegeben. Sie nehmen an, daß der Magensaft stets mit einer konstanten Acidität abgesondert wird, daß aber nachträglich eine teilweise Neutralisation durch den alkalischen Magenschleim bedingt würde. Bei hoher Absonderungsgeschwindigkeit würde dadurch natürlich der HCl-Gehalt des Saftes viel weniger herabgesetzt als bei spärlicher Absonderung; so erkläre sich die beinahe konstante Beobachtung, daß die Acidität des Saftes um so höher sei, je stärker die Sekretion ist und umgekehrt. Wenn im Laufe einer lebhaften Sekretion allmählich der alkalische Magenschleim neutralisiert sei, so wäre nunmehr der Saft gleichmäßig, und zwar sehr stark sauer, einerlei, ob er schnell oder langsam abgesondert werde; beim Abklingen der Absonderung vermisse man dann die niedrige Acidität, die im Anfange des Versuchs den entsprechenden Absonderungsgeschwindigkeiten eigen war.

Diese Anschauung von der nachträglichen Neutralisation eines ursprünglich mit immer gleichem Säuregehalt abgesonderten Magensaftes ist von der Mehrzahl der späteren Autoren fast wie eine bewiesene Tatsache hingenommen worden, während es sich doch nur um eine Erklärung der Beobachtungen handelt, die vielleicht auch auf andere Weise erklärt werden können und müssen. Mir erscheint die Vorstellung, daß die Acidität des abgesonderten Stoffes von vornherein verschieden groß ist, je nach der Stärke des Sekretionsreizes, zum mindesten ebenso gut denkbar und überdies mit den Tatsachen in viel besserer Übereinstimmung. Denn ich konnte bei meinen Versuchen die Angabe PAWLOWS, daß nur im Anfang der Absonderung die Acidität des nach außen entleerten Magensaftes niedriger sei als auf der Höhe der Absonderung, daß dagegen beim Abklingen der Absonderung eine derartige niedrige Acidität vermißt werde, nicht bestätigen, in meinen Versuchen sank die Acidität regelmäßig gegen Ende der Absonderung, wie es das oben gegebene Beispiel deutlich zeigt. Hier hätte doch der alkalische Magenschleim durch die vorhergehende reichliche Berieselung der Magenschleimhaut mit dem stark sauern Sekret der ersten $1^1/_2$ Stunden abneutralisiert sein müssen, so daß die Acidität des nunmehr in geringerer Menge abgesonderten Saftes gleichgeblieben wäre. Wenn gleichwohl in der Tat hier eine starke Abnahme der Acidität eintritt, so könnte man das, wenn man die HEIDENHAIN-PAWLOWsche Anschauung festhalten wollte, nur durch die Annahme erklären, daß gegen Ende der Absonderung die Bildung des alkalischen Magenschleims stark zugenommen habe. Für eine derartige Annahme fehlt aber doch jede tatsächliche Unterlage. Überhaupt ist die Beimischung von Magenschleim bei dem durch Scheinfütterung gewonnenen Safte nach meiner Erfahrung immer nur sehr gering und jedenfalls am Schluß des Versuchs nicht merklich größer als auf der Höhe der Sekretion. Wie groß soll man sich die „Alkalescenz" oder besser das „Säurebindungsvermögen" dieses Magenschleims vorstellen, damit sie quantitativ bei der Herabsetzung der Acidität des Magensaftes in Betracht kommen kann? Unter pathologischen Verhältnissen kann die Schleimproduktion des Magens stark gesteigert sein, in solchen Fällen mag dann die Säurebindung durch den Schleim vielleicht mehr in Betracht kommen, ich glaube, daß man sie auch in diesen Fällen noch stark überschätzt.

Für eine Neutralisation des Magensaftes sind von anderen Autoren in Anlehnung an die HEIDENHAIN-PAWLOWsche Vorstellung noch verschiedene Flüssig

[1]) HEIDENHAIN, R.: Über die Absonderung der Fundusdrüsen des Magens. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 19, S. 148 (165). 1879; Hermanns Handb. d. Physiol. Bd. V, T. 1, S. 158. 1883.

[2]) PAWLOW, J. P. u. E. O. SCHUMOWA-SIMANOWSKY: Zitiert auf S. 839.

keiten herangezogen worden, so der Speichel, das alkalische Pylorussekret, der aus dem Darm in den Magen zurücktretende Pankreas-, Darm- und Gallensaft. Der Speichel kommt für die Beobachtungen bei Scheinfütterung nicht in Betracht, da ja hier der Zutritt des Speichels zum Magen verhindert ist; bei der Tätigkeit des Magens unter gewöhnlichen Verhältnissen könnte er aber in der Tat neutralisierend wirken. Nur würde hier die bei der Speiseaufnahme verschluckte Speichelmenge sich doch voraussichtlich ziemlich gleichmäßig dem Magensafte beimischen und so eine gleichmäßige Herabsetzung der Acidität bewirken, eine Änderung der Acidität in bestimmten Perioden der Verdauung könnte dagegen wohl kaum auf den Speichel zurückgeführt werden. Bedenkt man aber, wie wenig feste Bestandteile der Speichel überhaupt enthält, und daß von diesen doch wieder nur der geringste Teil zur Neutralisation von Säure geeignet ist, so wird man die neutralisierende Wirkung des Speichels gewiß nicht gerade hoch veranschlagen können. Das Sekret des Pylorus ist nach Heidenhains[1]) Angabe „konstant alkalisch", es wird gerade gegen Ende der Verdauung in größerer Menge abgesondert, aber, wie Heidenhain ausdrücklich bemerkt, „die abgesonderten Mengen bleiben immerhin gering, 2—3 ccm in der Stunde". Welche Wirkung soll diese spärliche Absonderung eines Sekrets, selbst wenn es an sich stark alkalisch wäre, für die Herabsetzung der Acidität des in so reichlichen Mengen abgesonderten Magensaftes haben? Nach Pfaundler[2]) betrug der Alkalescenzgrad des Pylorussekrets bis zu einigen Kubikzentimetern $^1/_{10}$ n-Lauge pro 100 ccm Substanz; das ist doch eine keineswegs hohe Alkalescenz. Was endlich den Rücktritt von Pankreas-, Darm- und Gallenflüssigkeit aus dem Darm in den Magen anlangt, so erfolgt dieser Vorgang nach Boldyreffs[3]) Untersuchungen nur unter ganz besonderen Umständen: bei Einführung großer Mengen stark sauerer Flüssigkeit oder von Öl in den leeren Magen sowie gelegentlich beim Hunger. Wollte Boldyreff während der Magenverdauung den Rücktritt der Pankreas-, Darm- und Gallenflüssigkeit in den Magen herbeiführen, so war dafür nach seiner Angabe eine „sehr viel größere Säurelösung erforderlich, und es war überhaupt ungleich schwerer, diesen Übertritt hervorzurufen". Daraus ergibt sich doch wohl, daß während der normalen Verdauung ein derartiger Übertritt überhaupt nicht oder doch nur sehr ausnahmsweise erfolgen wird. Ich vermisse bei all diesen Annahmen einer Neutralisation des Magensaftes durch andere Flüssigkeiten die gebührende Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse. Auf der einen Seite haben wir den in reichlichen Mengen abgesonderten stark sauren Magensaft, auf der anderen Seite spärliche Mengen alkalischer oder größere Mengen ganz schwach alkalischer Flüssigkeiten. Natürlich läßt sich nicht bestreiten, daß überhaupt eine Neutralisation des Magensaftes vorkommen kann, daß sie aber quantitativ eine Rolle spielt und zur Erklärung der Schwankungen der Acidität des Magensaftes resp. Mageninhaltes ausreicht, halte ich für höchst unwahrscheinlich.

In der Literatur findet sich sogar die Anschauung vertreten [Mintz[4]), Ortner[5])], daß die Neutralisation durch ein alkalisches Sekret oder eine „Ver-

[1]) Heidenhain, R.: Über die Pepsinbildung in den Pylorusdrüsen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 18, S. 169 (171). 1878.

[2]) Pfaundler, M.: Über eine neue Methode zur klinischen Funktionsprüfung des Magens. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 65, S. 255 (281). 1900.

[3]) Boldyreff, W.: Der Übertritt des natürlichen Gemisches aus Pankreassaft, Darmsaft und Galle in den Magen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 121, S. 13 (36). 1908.

[4]) Mintz, S.: Zur Frage des Chemismus des Magens. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 104, S. 481. 1911.

[5]) Ortner, A.: Ein Beitrag zur Kenntnis der Magenentleerung und ihrer Beziehung zum Verdünnungssekret des Magens. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 168, S. 124 (134). 1917.

dünnungssekretion" des Magens ein regelmäßig gegen Ende der Verdauung eintretender Regulationsvorgang sei, durch den einer zu hohen Acidität des Mageninhaltes vorgebeugt werde. Ich kann mir eine größere Verschwendung vitaler Energie nicht denken — man entschuldige diesen unbestimmten Ausdruck bei einem Vorgang, über dessen Geschehen wir leider eben gar nichts wissen. Erst soll die Magenschleimhaut Salzsäure im Überschuß produzieren, eine Leistung, die doch gewiß einen erheblichen Arbeitsaufwand von den sezernierenden Zellen verlangt, dann soll sie ein alkalisches oder ein Verdünnungssekret produzieren, was natürlich nicht ohne einen entsprechenden Arbeitsaufwand geschehen kann, und das alles, damit schließlich die Wirkung des einen Sekrets durch die des anderen mehr oder weniger aufgehoben, sozusagen das Übermaß der einen Funktion durch die andere wieder korrigiert wird. Ist es da nicht viel einfacher und entspricht es nicht unseren allgemeinen physiologischen Vorstellungen viel mehr, sich vorzustellen, daß die Abspaltung der Salzsäure aus den Chloriden mit verschiedener Intensität erfolgen kann, so daß von vornherein ein Saft von derjenigen Acidität abgesondert wird, die für die Verdauungsvorgänge erforderlich und zweckmäßig ist? Der Sekretionsreiz, der bei der Aufnahme der Nahrung entsteht und sich aus einer ganzen Reihe verschiedener Faktoren zusammensetzt, wird erst in einer gewissen Zeit zu seiner maximalen Höhe ansteigen; dem entspricht die geringere Acidität des Magensaftes im Anfang der Verdauung. Ist dann die Nahrungsaufnahme beendigt, so wird der Sekretionsreiz noch eine Zeitlang unterhalten durch die chemische Wirkung der Nahrung und der aus ihr entstandenen Produkte; allmählich wird aber die Stärke des Reizes abnehmen, vielleicht auch Ermüdung der absondernden Zellen eintreten, damit wird dann die Acidität des Saftes entsprechend sinken. Ganz gut könnte man sich vorstellen, daß vielleicht auch regulatorische Einflüsse, ausgehend von der jedesmaligen Beschaffenheit des Mageninhalts, die Acidität des abgesonderten Saftes beeinflussen und den augenblicklichen Verhältnissen anpassen.

Für die Sekretion der *Pars pylorica* des Magens teilen Jvy und Oyama[1]) eine ausführliche Analyse mit. Das Sekret war schleimig, zähe, klebrig, durchsichtig, geruchlos, von gering salzigem Geschmack. Die Absonderung betrug 1,0—5,0 ccm in der Stunde. Die Reaktion war alkalisch, $p_H = 7{,}00$ bis 7,50. Enzyme waren nicht vorhanden. Im übrigen war die Zusammensetzung die folgende: Gesamte feste Bestandteile 1,331—2,420, gesamte Asche 0,558—1,540, Gesamt-N 0,095—0,054, alkoholfällbare Substanzen 0,896 bis 1,120, Gesamtchloride 0,458—0,640, gesamter Ammoniak-N 0,0033—0,0054, gesamter Aminosäuren-N 0,0023—0,0025, spez. Gew. 1,008—1,011, Gefrierpunktserniedrigung 0,610 bis 0,640°.

Takata[2]) macht für den Pylorussaft die folgenden Angaben: Spez. Gew. 1,009—1,012, $[H^{\cdot}]\ 10^{-8}$ bis $4 \cdot 10^{-8}$, Wasser 97,72, Trockensubstanz 1,88, Asche 0,94, Na 0,24, K 0,06, Ca 0,013, Mg 0,006, Fe-Spur, Cl 0,53, S 0,004, P 0,02%; von Fermenten wurden gefunden Pepsin, Lab, Lipase, Nuclease, Diastase.

Für die klinische Beurteilung der Magentätigkeit ist man nur in den seltensten Fällen in der Lage, die Zusammensetzung des Magen*saftes* als des reinen Sekretes der Magendrüsen zugrunde zu legen, nämlich dann, wenn die Erkrankung (Verengerung oder Verschluß der Speiseröhre infolge von Narbenbildung im Anschluß an Verätzungen usw.) die Anlegung einer Magen- und Speiseröhrenfistel notwendig gemacht hat (vgl. S. 839). In allen anderen Fällen ist man beschränkt auf die Untersuchung des Magen*inhalts*, wie er nach bestimmten Probemahlzeiten durch Ausheberung des Magens gewonnen werden kann. Bei der großen klinischen Bedeutung dieser Methode sei daher hier auf die Zusammensetzung des Magen-

[1]) Jvy, A. C. u. Y. Oyama: Studies on the secretion of the pars pylorica gastri. Americ. journ. of physiol. Bd. 57, S. 51. 1921.

[2]) Takata, M.: On the pyloric juice. Journ. of biochem. Bd. 2, S. 33. 1922, zitiert nach Ber. üb. d. ges. Physiol. Bd. 20, S. 302.

inhalts kurz eingegangen. Es muß dabei aber noch einmal (vgl. S. 840) betont werden, daß die Zusammensetzung eines derartigen Mageninhalts von einer großen Zahl von Einflüssen abhängen muß, die kaum je in dem einen Falle sich ebenso gestalten werden wie in dem andern, so von der Zusammensetzung der Probekost, der Beimischung von Speichel, von dem Verlauf der Entleerung des Mageninhalts, von dem Verlauf der Absonderung des Magensaftes und erst in letzter Linie natürlich auch von der Zusammensetzung des Magensaftes. Wir wissen ferner, wie sehr die Magensaftabsonderung psychischen Einflüssen unterliegt; es wird daher schon einen Unterschied ausmachen, ob die Probekost dem Patienten gewohnt oder ungewohnt ist, ob sie seinem individuellen Geschmack zusagt oder nicht. Ganz besonders wird aber die Angst vor der bevorstehenden Einführung des Magenschlauchs, der Ekel vor der Entleerung des Mageninhalts, die Speichelabsonderung und das Würgen bei der Einführung des Magenschlauchs je nach der Individualität des Patienten einen ganz verschiedenen Einfluß auf die Absonderung des Magensaftes ausüben. Auf diese vielfachen theoretischen Bedenken gegen die Methode ist so oft hingewiesen worden, daß man sich eigentlich wundern muß, daß das Vertrauen auf die damit gewonnenen Resultate nicht längst erschüttert worden ist. Vielleicht wirkt hier die freilich sehr anfechtbare Anschauung mit, daß eine unzuverlässige Methode immer noch besser sei als gar keine. Jedenfalls kann keine Rede davon sein, daß man auf Grund der Untersuchung des Mageninhalts nach einer Probekost einen sicheren Schluß auf Menge und Beschaffenheit des Magensaftes ziehen könnte; auch alle Versuche, auf Grund einer bestimmten Gestaltung der Probekost aus der Zusammensetzung des Mageninhalts Menge und Zusammensetzung des abgesonderten Magensaftes durch Rechnung zu finden, sind bei der Unkontrollierbarkeit der Voraussetzungen von vornherein aussichtslos und haben sich daher auch niemals in der Praxis einbürgern können. Höchstens kann zugegeben werden, daß man auf Grundlage der Erfahrung nach einer bestimmten Probekost beim Gesunden eine in gewissen Grenzen schwankende Zusammensetzung des nach einer bestimmten Zeit ausgeheberten Mageninhalts erwarten darf, daß also erhebliche, bei wiederholter Ausheberung immer wieder auftretende Abweichungen davon eine Störung der Magentätigkeit anzeigen. Inwieweit aber diese Störung nun auf einem pathologischen Verhalten der Entleerung des Mageninhalts in den Darm oder aber auf einer pathologischen Veränderung des abgesonderten Magensaftes nach Menge und Zusammensetzung beruht, wird kaum je mit Sicherheit festzustellen sein, jedenfalls sehr viel seltener, als man nach der üblichen Diagnostik der Magenerkrankungen annehmen sollte.

In der klinischen Praxis haben sich zwei verschiedene Arten der Probekost eingebürgert, das Probefrühstück nach Ewald-Boas, bestehend aus einem Weißbrötchen (35 g) und 2 Tassen Tee oder 400 g Wasser, und die Probemittagsmahlzeit nach Leube-Riegel, bestehend aus 1 Teller Rindfleischsuppe, 150 bis 200 g Beefsteak, 50 g Kartoffelpüree und 1 Weißbrot; die Entleerung des Mageninhalts wird beim Probefrühstück 1 Stunde, bei der Probemittagsmahlzeit 3 bis 4 Stunden nach der Einnahme der Probekost vorgenommen. Der filtrierte oder unfiltrierte Mageninhalt wird dann auf seinen Gehalt an Säure und Fermenten sowie auf das Vorhandensein pathologischer Bestandteile (Blut, Eiter usw.) untersucht. Cohnheim und Dreyfus[1]) haben beim Hunde festgestellt, welche Mengen Verdauungssekrete auf Probefrühstück oder Probemittagsmahlzeit abgesondert werden; sie fanden nach dem Probefrühstück 150 ccm Magensaft

[1]) Cohnheim, O., u. G. L. Dreyfus: Zur Physiologie und Pathologie der Magenverdauung. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 58, S. 50. 1908.

(und mehr als 250 ccm Pankreassaft und Galle), nach der Probemittagsmahlzeit 700—800 ccm Magensaft (und mehr als 500 ccm Pankreassaft und Galle).

Die Acidität des Magen*inhalts* wird häufig außer durch die Salzsäure des Magensaftes durch die Anwesenheit organischer Säuren (hauptsächlich Milchsäure, aber auch Butter-, Essigsäure u. a.) bedingt. Sie treten besonders bei mangelhafter oder fehlender Salzsäureabsonderung und Stagnation des Mageninhalts auf, die eine häufige, aber keineswegs notwendige oder ausschließliche Begleiterscheinung des Magencarcinoms bilden, sie stammen, soweit sie nicht etwa schon in der aufgenommenen Nahrung (z. B. Fleisch) enthalten waren, aus der Gärung der Kohlenhydrate, die durch die Bakterien des Mageninhalts, besonders die sog. „langen Stäbchen" verursacht wird[1]). Bei normaler Salzsäureabsonderung werden Gärungsvorgänge im Magen durch die gärungswidrige Wirkung der Salzsäure hintangehalten; fehlt die hierfür notwendige Salzsäurekonzentration, so treten die Gärungserreger in Wirksamkeit. Da im normalen Magensaft jedenfalls Milchsäure nicht vorkommt (vgl. S. 847), so wird heute allgemein angenommen, daß die Milchsäure des Mageninhalts ausschließlich aus den Gärungen stammt, also mit der absondernden Tätigkeit der Magendrüsen nichts zu tun hat. Sehr wahrscheinlich trifft das auch für die bei weitem größte Zahl der Fälle zu. Ich möchte jedoch, wenn auch mit aller Vorsicht, die Möglichkeit nicht als völlig ausgeschlossen bezeichnen, daß in gewissen pathologischen Fällen ein Teil der im Mageninhalt gefundenen Milchsäure vielleicht doch auf eine krankhafte Tätigkeit der Magendrüsen zurückzuführen ist; das Verhalten der Wasserstoffionenkonzentration des Magensaftes, wie ich es bei schwerer Beeinträchtigung der absondernden Drüsen des Magens beobachtet habe, legt diese Vermutung nahe (vgl. S. 844). Ebenso wie es bei normaler Tätigkeit des Muskels niemals zu einem Auftreten von Milchsäure kommt, obwohl diese bei den im arbeitenden Muskel ablaufenden Vorgängen eine sehr wesentliche Rolle spielt, und zwar deshalb, weil die entstandene Milchsäure sofort weiter verbrannt oder aber rückgebildet wird, genau so könnte auch bei normaler Magensaftabsonderung keine Milchsäure im Sekret auftreten, selbst wenn sie in den Zellen der Drüsen bei dem Absonderungsvorgange vielleicht eine sehr wichtige Rolle gespielt hätte. Erst bei einer Störung der normalen Verhältnisse könnte dann vielleicht Milchsäure in das Sekret übergehen. Es ist das aber natürlich eine Auffassung, die hier nur als eine Möglichkeit angedeutet werden soll, und die erst noch der experimentellen Prüfung bedarf.

Die im Magensafte abgesonderte Salzsäure ist im Mageninhalte teils als „freie", teils als „gebundene" Säure enthalten. Die „Gesamtacidität" wird meist durch Titration mit $^1/_{10}$ n-Natronlauge und Phenolphthalein als Indikator bestimmt, die „freie Säure" durch Titration unter Verwendung des Günzburgschen Reagenz, des Kongorotes oder des Dimethylamidoazobenzols; die Differenz beider Werte ergibt den Betrag der „gebundenen Säure". Häufig wird dabei die Zahl der Kubikzentimeter $^1/_{10}$ n-Natronlauge, die zur Neutralisation von 100 ccm Mageninhalt erforderlich sind, als „Aciditätsgrad" bezeichnet; ein Mageninhalt, von dem 10 ccm 5,5 ccm $^1/_{10}$ n-Natronlauge bei der Titration mit Phenolphthalein erfordern, hat danach eine „Gesamtacidität von 55 Aciditätsgraden". Als säurebindende Körper können in Betracht kommen: die Salze des Speichels und der Nahrung, darunter die immer wieder auftauchenden „sauren Phosphate" (vgl. S. 844), der vom Magen abgesonderte Schleim und die im Magensafte selbst enthaltenen Eiweißkörper, etwa aus dem Darm in den Magen zurückgetretener

[1]) Vgl. jedoch hierzu: Mendel, B. u. W. Engel: Über die Milchsäurebildner beim Magencarcinom. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 34, S. 370. 1925.

alkalischer Darmsaft und die Eiweißkörper der Nahrung. Es unterliegt aber wohl kaum einem Zweifel, daß quantitativ nur die Eiweißkörper der Nahrung dabei eine Rolle spielen, alles andere tritt dagegen so weit zurück, daß es, abgesehen vielleicht von ganz besonderen Verhältnissen, nicht berücksichtigt zu werden braucht. Die Eiweißkörper verhalten sich, wie besonders durch die Untersuchungen Paulis und seiner Schüler[1] [4]) nachgewiesen worden ist, bei Gegenwart von Säuren wie eine Base, an die Aminogruppen des Eiweißes wird die Säure unter Entstehung einer salzartigen Verbindung gebunden nach dem folgenden Schema:

$$R\begin{cases}NH_2\\COOH\end{cases} + HCl = R\begin{cases}NH_2 \cdot HCl\\COOH\end{cases}.$$

Das Eiweißsalz ist zum größten Teil elektrolytisch dissoziiert in

$$R\begin{cases}NH_2 \cdot H^{\cdot}\\COOH\end{cases} \text{ und } Cl^{\cdot}.$$

Wie man sieht, sind dabei die H-Ionen der Salzsäure an das Eiweiß gebunden; da die Acidität einer Flüssigkeit von ihrem Gehalt an H-Ionen abhängt, scheiden hierfür die an das Eiweiß gebundenen H-Ionen natürlich aus. Außerdem unterliegt aber das Eiweißsalz, da es aus einer schwachen Base und starken Säure besteht, auch der hydrolytischen Dissoziation, d. h. es ist zu einem gewissen Teil in Eiweiß und Säure gespalten, die ihrerseits natürlich in H- und Cl-Ionen zerfällt. Neben dem Eiweißsalz muß also immer eine gewisse Menge freier Salzsäure und damit freier H-Ionen und Cl-Ionen in der Flüssigkeit vorhanden sein. Pauli und seine Schüler haben an verschiedenen löslichen Eiweißkörpern gezeigt, daß bei geringen Säurekonzentrationen fast die gesamte Säure an Eiweiß gebunden ist, bei steigender Konzentration strebt der Betrag der gebundenen Säure allmählich einem Maximalwert zu, so daß immer mehr freie Säure übrig bleibt. Mein Schüler Trendtel[5]) hat nachgewiesen, daß auch für völlig unlösliche Eiweißkörper, wie sie ja in der Nahrung hauptsächlich vorkommen, dasselbe gilt. Dabei wird gerade aus Salzsäure am meisten gebunden, etwas weniger aus Schwefelsäure, nur sehr geringe Beträge aus Essigsäure.

Über die Methode der Bestimmung der freien und gebundenen Säure und über die Bedeutung dieser Werte liegt eine fast unübersehbar große Literatur vor, die im wesentlichen durch den Fortschritt unserer Kenntnisse auf physikalisch-chemischem Gebiet als überholt angesehen werden kann. Natürlich besteht zwischen der freien und der an Eiweiß gebundenen Salzsäure ein Gleichgewichtszustand; bei der Titration wird dieser Gleichgewichtszustand gestört, diese Methode kann also über die aktuelle Acidität, wie sie vor der Titration bestand, nichts aussagen. Dazu sind nur geeignet solche Methoden, die an den vorhandenen Gleichgewichten nichts ändern, das sind die elektrometrische oder Gaskettenmethode und die colorimetrische oder Indicatorenmethode der Be-

[1]) Pauli, W., u. H. Handowsky: Studien am Säureeiweiß. Biochem. Zeitschr. Bd. 18, S. 340. 1909.

[2]) Manabe, K., u. J. Matula: Elektrochemische Untersuchungen am Säureeiweiß. Biochem. Zeitschr. Bd. 52, S. 369. 1913.

[3]) Blasel, L., u. J. Matula: Versuche am Desaminoglutin. Biochem. Zeitschr. Bd. 58, S. 417. 1914.

[4]) Pauli, W., u. H. Hirschfeld: Die Proteinsalze verschiedener Säuren. Biochem. Zeitschr. Bd. 62, S. 245. 1914.

[5]) Trendtel, F.: Untersuchungen über die Bindung von Säure an unlösliches Eiweiß. Inaug.-Dissert. Münster 1923.

stimmung der H-Ionenkonzentration [vgl. MICHAELIS[1]), LANZ[2])]. Was die Bedeutung der gefundenen Werte anlangt, so muß man nach meiner Meinung zweierlei scharf unterscheiden. Für den *Vorgang der Magenverdauung* ist natürlich nur die vorhandene H-Ionenkonzentration maßgebend, also der Betrag der „freien Salzsäure". Nach MICHAELIS und MENDELSSOHN[3]) liegt das Optimum der H-Ionenkonzentration für die peptische Wirkung bei $[H^{\cdot}] = 4 \cdot 10^{-2}$ (ungefähr = 0,15% freie Salzsäure = 40 Aciditätsgraden), eine H-Ionenkonzentration von $1 \cdot 10^{-2}$ (ungefähr = 0,04% freie Salzsäure = 10 Aciditätsgraden) resp. von $16 \cdot 10^{-2}$ (ungefähr = 0,58% freie Salzsäure = 160 Aciditätsgraden) erwies sich stets als eine viel schlechtere Bedingung. Man sieht hieraus, daß der Salzsäuregehalt des reinen Magensaftes (0,45—0,58%) für eine optimale Wirkung des Pepsins viel zu hoch sein würde, indem er mit den aufgenommenen Speisen und dem verschluckten Speichel verdünnt und außerdem die Salzsäure zum Teil an Eiweiß gebunden wird, wird die H-Ionenkonzentration eben so weit herabgesetzt, daß die optimale Bedingung für die Wirkung des Pepsins erreicht ist. Selbstverständlich wird dafür eine sehr feine Regulation erforderlich sein, etwa in der Weise, daß die Absonderung von Magensaft immer weiter erregt wird, so lange die optimale H-Ionenkonzentration noch nicht erreicht ist, dagegen gehemmt wird, sowie dies der Fall ist; leider wissen wir von der Art und Weise dieses offenbar sehr wichtigen Regulationsmechanismus noch sehr wenig [vgl. SCHWARZ[4])]. Aus der H-Ionenkonzentration eines Mageninhalts oder dem Gehalt an „freier Säure" nach Aufnahme einer bestimmten Probemahlzeit läßt sich also ein Schluß darauf ziehen, ob diese bestimmte Kost im Magen in normaler Weise verdaut worden sein würde oder nicht. Etwas ganz anderes ist die Beurteilung der *sekretorischen Leistungsfähigkeit der Magenschleimhaut*, für diese muß natürlich die gesamte Menge der produzierten Salzsäure (freie + gebundene Säure) den Maßstab hergeben. Es wäre sehr wohl denkbar, daß ein geschwächter Magen bei einer an Eiweiß armen Mahlzeit, z. B. dem Probefrühstück, die nötige Salzsäure zu produzieren vermöchte, die für die Erreichung der optimalen H-Ionenkonzentration erforderlich ist, dagegen einer größeren Aufgabe gegenüber, wie sie etwa durch die eiweißreichere Probemittagsmahlzeit gegeben ist, versagte. Aus der Bestimmung der gesamten abgesonderten Säure unter verschiedenen Bedingungen würde man also einen Schluß darauf ziehen können, welchen Aufgaben die sekretorische Kraft des Magens genügen könnte.

Als normale Werte werden im allgemeinen angegeben: für den Mageninhalt nach Probefrühstück Gesamtacidität 40–60 Aciditätsgrade = 0,15–0,2% HCl, freie Salzsäure 20–40 Aciditätsgrade = 0,07–0,15% HCl, für den Mageninhalt nach Probemittagsmahlzeit Gesamtacidität 70–100 Aciditätsgrade = 0,25–0,35% HCl, freie Salzsäure 20—50 Aciditätsgrade = 0,07—0,18% HCl.

Während beim gesunden Erwachsenen die Acidität des Mageninhalts während der Verdauung regelmäßig diejenige Höhe erreicht, die für die optimale Wirkung des Pepsins erforderlich ist ($[H^{\cdot}] = 4 \cdot 10^{-2}$ = ungefähr 0,15% freie Salzsäure), beträgt die Wasserstoffionenkonzentration im Mageninhalte des *Säuglings* auf-

[1]) MICHAELIS, L.: Die Wasserstoffionenkonzentration. 1. Aufl. Berlin 1914; 2. Aufl. Berlin 1922; Jahresk. f. ärztl. Fortbild. März 1917.

[2]) LANZ, W.: Über die Theorie und Technik der Aciditätsbestimmung des Mageninhalts. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 27, S. 282. 1921.

[3]) MICHAELIS, L., u. A. MENDELSSOHN: Die Wirkungsbedingungen des Pepsins. Biochem. Zeitschr. Bd. 65, S. 1. 1914.

[4]) SCHWARZ, C.: Die Salzsäuresekretion und ihre Beziehung zum Abbau der Eiweißkörper im Magen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 168, S. 135. 1917.

fälligerweise nur $1 \cdot 10^{-5}$ [Davidsohn[1]), Huenekens[2]), Hess[3])]. Der Grund dafür liegt nicht etwa darin, daß der Säugling noch nicht imstande ist, einen genügend sauren Magensaft zu bilden [vgl. Engels[4])], sondern in dem geringen Sekretionsreiz der Milch und wohl vor allem in der starken Säurebindung durch die Eiweißkörper der Milch. Bei der geringen Acidität des Mageninhalts beim Säugling verlaufen die Milchgerinnung, die Labwirkung und die Lipolyse optimal, dagegen würde eine verdauende Wirkung des Pepsins nicht möglich sein. Diese Anschauung wird allerdings von anderen Forschern bestritten [vgl. Tobler und Bessau[5])].

Den *physiologischen Vorgang der Salzsäureabsonderung* in der Magenschleimhaut muß man sich aus zwei streng voneinander zu scheidenden Prozessen zusammengesetzt denken: der Anhäufung von Chloriden in den Zellen der Magenschleimhaut, der Chlorspeicherung einerseits und der Abgabe der gespeicherten Chloride in das Mageninnere, verbunden mit Salzsäureabspaltung andererseits. Ich habe gezeigt[6]), daß die Magenschleimhaut vor Beginn der Magensaftabsonderung regelmäßig den höchsten prozentischen Chlorgehalt unter allen untersuchten Teilen des Hundekörpers hat, der Wert übertrifft sogar stets um ein Geringes den Chlorgehalt des Blutes. Daraus geht hervor, daß der Chlorreichtum der Magenschleimhaut nicht etwa nur auf einen besonders großen Blutreichtum zurückgeführt werden kann, die Zellen selbst müssen reich an Chlor sein. Sie müssen offenbar eine besondere Affinität zu den Chloriden besitzen, die sie befähigt, schon in der Zwischenzeit zwischen zwei Sekretionsperioden Chloride in sich aufzuspeichern. Diese Eigenschaft der bei der Magensaftabsonderung in Betracht kommenden Zellen ist um so bemerkenswerter, als wir sonst im Körper die Chloride immer nur in den Flüssigkeiten vorfinden, während die geformten Bestandteile chlorarm oder sogar chlorfrei sind. Freilich ist die absolute Menge der in dieser Weise in der Magenschleimhaut gespeicherten Chloride bei dem geringen Gewicht der Magenschleimhaut immer nur unbedeutend und reicht nicht entfernt heran an die Chlormengen, die bei der Absonderung in den Magen hinein abgeschieden werden; es müssen daher offenbar während der Absonderung in dem Maße, wie die gespeicherten Chloride verbraucht werden, immer wieder neue aus dem Blut in die Zellen der Magenschleimhaut aufgenommen werden. Das Blut entnimmt seinerseits die Chloride aus dem Chlorvorrat des Körpers; wie ich nachgewiesen habe[7]), sind aber höchstens 20% des Chlorvorrates im Körper für diesen Zweck verfügbar; ist dieser Betrag verbraucht, so hört die Magensaft-

[1]) Davidsohn, H.: Beiträge zur Magenverdauung des Säuglings. Zeitschr. f. Kinderheilk. Orig. Bd. 9, S. 470. 1913. — Neuere Arbeiten zur Physiologie und Pathologie der Magenverdauung beim Säugling. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 69, S. 142. 1921. — Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Magenverdauung beim Säugling. Ebenda Bd. 69, S. 239. 1921.

[2]) Huenekens, E. J.: Die Acidität des Mageninhalts im Säuglings- und Kindesalter. Zeitschr. f. Kinderheilk. Orig. Bd. 11, S. 297. 1914.

[3]) Hess, R.: Die Acidität des Säuglingsmagens. Zeitschr. f. Kinderheilk. Orig. Bd. 12, S. 408. 1915.

[4]) Engels: Untersuchungen an einem 4 Wochen alten Säugling mit Pylorusstenose und hoher Jejunumfistel. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 49, S. 16. 1909.

[5]) Tobler, L. u. G. Bessau: Allgemeine pathologische Physiologie der Ernährung und des Stoffwechsels im Kindesalter; Sonderabdruck aus Brüning, H. u. E. Schwalbe: Handb. d. allg. Pathol. u. d. pathol. Anat. d. Kindesalters. Wiesbaden 1914.

[6]) Rosemann, R.: Beiträge zur Physiologie der Verdauung. 6. Mitt. Über Chlorspeicherung in der Magenschleimhaut und die Quelle des im Magensafte abgesonderten Chlors. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 166, S. 609. 1917.

[7]) Rosemann, R.: Beiträge zur Physiologie der Verdauung. 3. Mitt. Die Magensaftsekretion bei Verminderung des Chlorvorrates des Körpers. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 142, S. 208. 1911.

absonderung überhaupt auf und es tritt schwere Schädigung der Magenschleimhaut unter Auftreten von Blutergüssen in das Mageninnere ein. Damit steht es offenbar in Zusammenhang, daß bei einer gewöhnlichen Scheinfütterung regelmäßig die Magensaftabsonderung nachläßt, wenn etwa 15—20% des im Körper vorhandenen Chlorvorrates, also annähernd die überhaupt verfügbare Menge, ausgeschieden worden sind. Wird dieser Verlust nicht ersetzt (unter normalen Verhältnissen wird ja das im Magensafte ausgeschiedene Chlor nachher im Darm wieder resorbiert und dem Körper zugeführt), so sinkt bei einem zweiten Scheinfütterungsversuch die Menge des abgesonderten Magensaftes ganz erheblich und bald kommt die Absonderung überhaupt zum Stillstand. Die Chlorspeicherung erfolgt immer, solange noch nicht der maximale Chlorgehalt der Zellen erreicht ist, dies ist der Fall, wenn der osmotische Druck im Innern der Zelle den osmotischen Druck der Blutflüssigkeit eben zu übersteigen beginnt. So kommt es, daß der osmotische Druck des Magensaftes, der ja so gut wie ausschließlich durch den Gehalt an Chloriden bedingt wird, den osmotischen Druck des Blutes selbst bei lebhaftester Absonderung immer nur um ein Geringes übersteigt (vgl. S. 842).

Setzt nun mit der Nahrungsaufnahme der Sekretionsreiz ein, so beginnt die Abgabe der aufgespeicherten Chloride in den Magen und die Abspaltung der Salzsäure daraus. Die säureabspaltende Funktion der Zellen ist in erster Linie abhängig von der Stärke des Sekretionsreizes. Bei lebhaftester Absonderung wird daher fast die gesamte aufgespeicherte Chloridmenge in Salzsäure verwandelt und in dieser Form im Magensafte ausgeschieden, ungespaltene Chloralkalien sind daneben nur in sehr geringer Menge vorhanden. Bei geringerer Absonderungstätigkeit wird ein Saft von geringerer Acidität gebildet, er enthält dann entsprechend mehr Chloralkalien. Die Menge des gesamten abgesonderten Chlors bleibt dabei unverändert, sie entspricht der Größe der Chlorspeicherung. Das Verhältnis der im Magensaft abgesonderten Salzsäure zu den daneben vorhandenen unzersetzten Chloralkalien kann als Maßstab dienen für die Größe der Sekretionsenergie der Zelle.

Für den Vorgang der eigentlichen Salzsäureabspaltung aus den Chloriden fehlt uns leider jede gegründete Erklärung. Soviel steht jedenfalls fest, daß als Material dafür nur die Chloride des Blutes resp. des Körpers in Betracht kommen, nicht etwa wie eine von Koeppe aufgestellte Theorie annahm, die mit der Nahrung aufgenommenen Chloride im Innern des Magens; denn wir wissen ja seit Pawlow, daß auch bei völlig leerem Magen die lebhafteste Magensaftabsonderung und Salzsäurebildung vor sich gehen kann. Nicht einmal der Ort der Salzsäureabspaltung ist einwandfrei bekannt, nach Heidenhain sind es die Belegzellen der Fundusdrüsen, die dafür in Betracht kommen, während die Hauptzellen das Pepsin bereiten sollen [vgl. Greenwood[1]), Fitzgerald[2])], nach López-Suárez[3]) sind aber gerade die Hauptzellen reich an Chlorverbindungen und die Belegzellen chlorfrei, er sieht daher die Hauptzellen als die Bildungsstätten der Salzsäure an. Mit der Heidenhainschen Anschauung in Übereinstimmung steht ein Befund Pekelharings[4]): bei zwei Hunden, die während längerer Zeit große Mengen Alkohol erhalten hatten, und bei einer Frau, die dem übermäßigen

[1]) Greenwood, M.: Observations of the gastric glands of the pig. Journ. of physiol. Bd. 5, S. 195. 1885.

[2]) Fitzgerald, M. P.: The origin of the hydrochloric acid in the gastric tubules. Proc. of the roy. soc. of London, Ser. B Bd. 83, S. 56. 1911.

[3]) López-Suárez, J.: Zur Kenntnis der Salzsäurebildung im Magen. Biochem. Zeitschr. Bd. 46, S. 490. 1912.

[4]) Pekelharing, C. A.: Über den Einfluß des Alkohols auf die Magenschleimhaut. Onderzoek. in het physiol. Laborat. d. Utrechtsche Hoogeschool Bd. 15, S. 11. 1910, zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 40, S. 366.

Alkoholgenuß ergeben gewesen war, fand sich eine erhebliche Hyperplasie der Belegzellen der Fundusdrüsen; Alkohol wirkt stark anregend auf die Salzsäurebildung. Auffallend ist die von Brücke stammende Angabe, daß in der Tiefe der Drüsenschläuche alkalische Reaktion herrscht, während die saure Reaktion erst auf der Oberfläche der Schleimhaut hervortritt. Versucht man, sich wenigstens eine gewisse Vorstellung davon zu machen, wie die Salzsäureabspaltung vielleicht vor sich gehen könnte, so wird man davon ausgehen können, daß unter dem Einfluß des Sekretionsreizes zunächst eine Steigerung der Stoffwechselvorgänge in der Zelle stattfinden wird, dabei könnten dann sehr wohl saure Stoffwechselprodukte, wie Kohlensäure oder Milchsäure gebildet werden. Dadurch muß die Konzentration der H-Ionen in der Zelle zunehmen, Cl-Ionen sind aus den gespeicherten Chloriden von vornherein vorhanden. Stellt man sich nun vor, daß die nach dem Mageninnern hin gerichtete Wand der Drüsenzellen für H- und Cl-Ionen besonders durchgängig ist oder daß eine Erhöhung der Permeabilität für sie durch den Sekretionsreiz bewirkt wird, so würde ein Durchtritt dieser Ionen in das Mageninnere die Salzsäurebildung ohne weiteres erklären. Im Inneren der Zelle würden natürlich bei Austritt der vorhandenen immer neue H- und Cl-Ionen frei werden und so der Vorgang sich weiter abspielen, so lange noch die in der Zelle gespeicherten Chloride ausreichen; können weitere Chloride infolge der Erschöpfung des Vorrates nicht mehr gespeichert werden, so wird auch die Salzsäurebildung zum Stillstand kommen müssen, da ja H-Ionen allein ohne ein gleichzeitig austretendes äquivalentes Anion die Zelle nicht verlassen können. Man sieht aber ohne weiteres, wie sehr hypothetisch diese Erklärung ist, und wie wenig es möglich ist, sie experimentell zu prüfen.

Unter *pathologischen* Verhältnissen unterscheidet man die folgenden Störungen der sekretorischen Funktion der Magenschleimhaut: Hyp- resp. Anacidität und Hyperacidität = Absonderung eines Magensaftes von abnorm geringer oder abnorm gesteigerter Acidität, und Hypo- und Hypersekretion = Absonderung eines qualitativ normalen Magensaftes in zu geringer oder zu großer Menge. Was nun zunächst die Hyperacidität anlangt, so haben schon Rubow[1]) und Bickel[2]) eingehend darauf hingewiesen, daß nicht eine einzige Tatsache vorliegt, die zu der Annahme nötigte, daß unter bestimmten Umständen ein Saft von abnorm hoher Acidität abgesondert werden könne, daß vielmehr die Erscheinungen bei der sog. Hyperacidität auf eine Vermehrung der Menge des abgesonderten Magensaftes, also auf eine Hypersekretion bei gleichzeitigen Motilitätsstörungen zurückzuführen sind. Illoway[3]) gibt an, daß bei Hyperacidität das spez. Gewicht des Mageninhalts niedriger ist als sonst, auch dies spricht deutlich für eine Verdünnung des Mageninhalts durch den Magensaft, der selbst ja ein niedriges spez. Gewicht aufweist [vgl. Strauss[4])]. Niemals ist es bisher gelungen, weder in pathologischen Fällen beim Menschen noch unter den Bedingungen des Experiments beim Tiere einen Saft von abnorm erhöhter Acidität, d. h. also mit einem Salzsäuregehalt von mehr als 0,6% zu erhalten. Und vom physiologischen Standpunkte aus ist es gewiß so unwahrscheinlich wie nur möglich, daß etwas Derartiges unter irgend-

[1]) Rubow, V.: Die Hyperacidität des Magensaftes und ihre Bestimmung mittels der Sahlischen Probemahlzeit. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 12, S. 1. 1906.

[2]) Bickel, A.: Experimentelle Untersuchungen über die Magensaftsekretion beim Menschen. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 32, S. 1323. 1906; Verhandl. d. 23. Kongr. f. inn. Med. 1906, S. 481. — Über die Pathologie und Therapie der Sekretionsstörungen des Magens. Zeitschr. f. physikal. u. diätet. Therapie Bd. 11, S. 325. 1908.

[3]) Illoway, H.: Hyperacidität. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 8, S. 103. 1902.

[4]) Strauss, H.: Über das spezifische Gewicht und den Gehalt des Mageninhalts an rechtsdrehender Substanz sowie über das Verhalten der HCl-Sekretion bei Darreichung von Zuckerlösung. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 29, S. 221. 1896.

welchen Bedingungen vorkommen könnte. Denn auf der Höhe der normalen Absonderung ist die salzsäureabspaltende Funktion der Magendrüsen bereits, wie wir gesehen haben, so groß, daß so gut wie alle in der Magenschleimhaut gespeicherten Chloride zerlegt werden. Eine Steigerung des Salzsäuregehaltes des Magensaftes über die Norm wäre also nur denkbar, wenn die Chlorspeicherung einen abnorm hohen Wert annehmen könnte. Damit müßte aber natürlich auch eine entsprechende Vermehrung der osmotischen Druckdifferenz zwischen Zellinhalt und Blutflüssigkeit verbunden sein, und die Zellen müßten also die Fähigkeit gewinnen, eine derartige Druckdifferenz zu überwinden, eine Fähigkeit, die sie unter normalen Verhältnissen jedenfalls in irgendwie beträchtlichem Maße nicht besitzen. Daß gerade die geschädigte, erkrankte Zelle diese Fähigkeit gewinnen sollte, wird niemand annehmen wollen. Mit größter Bestimmtheit kann man daher behaupten, daß es eine Hyperacidität nicht gibt und nicht geben kann. Dann wäre es aber auch die höchste Zeit, endlich hieraus die Konsequenz zu ziehen und das Krankheitsbild der Hyperacidität endgültig fallen zu lassen. In der neueren klinischen Literatur findet man zwar immer häufiger die Anschauung vertreten, daß für die Annahme einer Hyperacidität keine Unterlagen vorhanden sind, daß die Ergebnisse der klinischen Magenuntersuchung, auf Grund deren man bisher die Diagnose Hyperacidität stellen zu müssen glaubte, sich ebensogut durch eine Hypersekretion mit begleitender Motilitätsstörung erklären lassen, aber zu einer radikalen Beseitigung der unter diesen Umständen geradezu irreführenden Bezeichnung Hyperacidität scheint man sich leider gleichwohl noch immer nicht entschließen zu können.

Die entgegengesetzte Funktionsstörung, Hypacidität, evtl. bis zur Anacidität gesteigert, wird bekanntlich besonders häufig bei Magenkrebs, aber auch bei einer ganzen Reihe anderer Erkrankungen des Magens oder des gesamten Organismus beobachtet. Zur Erklärung der Salzsäureverminderung ist auch hier, wie bei den Schwankungen des Salzsäuregehalts im Verlaufe der Verdauung, vielfach an eine nachträgliche Neutralisation des Magensaftes gedacht worden. So hat Reissner[1]) als ein wichtiges ursächliches Moment für den Salzsäuremangel bei Magenkrebs die Neutralisation des Magensaftes durch den aus dem ulcerierten Krebs austretenden Geschwulstsaft angesehen, wobei er annimmt, daß auch ohne eine in die Augen fallende Erweichung und Einschmelzung des Krebses mit der Möglichkeit des Austritts von Gewebssaft zu rechnen sei. Die Möglichkeit eines derartigen Vorgangs ist natürlich zuzugeben; daß er aber für eine ausreichende Erklärung des Salzsäuremangels bei Magenkrebs kaum in Betracht kommen kann, ergibt sich sofort, wenn man die quantitativen Verhältnisse ins Auge faßt. Welche Mengen von „Geschwulstsaft" würden erforderlich sein, und wie hoch müßte man die Alkalescenz desselben annehmen, damit bei einer auch nur annähernd normalen Magensaftabsonderung der Zustand der Anacidität, wie er so häufig bei Magenkrebs gefunden wird, durch Neutralisation herbeigeführt werden könnte?

Als ein weiteres ursächliches Moment für die Abnahme der Salzsäure im Magensafte kann man die Verschlechterung des allgemeinen Ernährungszustandes des Körpers, im besonderen die Chlorverarmung anführen. Die Abhängigkeit der Magensaftabsonderung von dem Ernährungszustande des Tieres trat in meinen Versuchen sehr deutlich hervor. Nach einem 10 Tage langen Hunger sank die Menge des Magensaftes fast auf die Hälfte, der Salzsäuregehalt von 0,57 auf 0,52%.

[1]) Reissner, O.: Über das Verhalten des Chlors im Magen und die Ursache des HCl-Mangels bei Magenkrebs. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 44, S. 71. 1902. — Vgl. Grund, G.: Über das festgebundene Chlor im Magensaft, speziell bei Carcinom. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 109, S. 560. 1913.

der Gehalt an Gesamtchlor dagegen blieb unverändert. Rütimeyer[1]) fand bei einer Hungerkünstlerin nach einem 24tägigen Hunger die Magensaftabsonderung auf ein Probefrühstück hin normal, nur bestand eine leichte Subacidität.

Eine sehr viel intensivere Einwirkung auf die Magensaftabsonderung läßt sich durch die Chlorverarmung des Körpers erzielen; nur ist eine solche Chlorverarmung sehr viel schwerer tatsächlich zu erreichen, als man sich wohl meist vorstellt. Durch eine sog. chlorarme Ernährung gelangt man kaum zum Ziel. Denn selbst eine ausgesprochen chlorarme Nahrung enthält noch immer nicht unerhebliche Mengen Chlor; andererseits stellt der Körper unter diesen Umständen sehr bald die Chlorabgabe im Harn so gut wie ganz ein und hält so das Chlor, das offenbar einen äußerst lebenswichtigen Bestandteil für ihn darstellt, mit großer Energie zurück. Dagegen kann man, wie ich gezeigt habe[2]), durch Entleerung des bei der Scheinfütterung abgesonderten Magensaftes nach außen beim Hund eine so beträchtliche Chlorverarmung des Körpers erreichen, daß die Magensaftabsonderung tatsächlich zum Stillstand kommt; dabei treten Appetitlosigkeit bis zu vollständiger Verweigerung jeder Nahrungsaufnahme, allgemeine Schwäche, Blutungen in das Innere des Magens auf [vgl. Batke[3])]. Richartz[4]) hat wiederholte Ausheberungen des Mageninhalts nach der Hauptmahlzeit beim Menschen zur Bekämpfung der Hypersekretion mit gutem Erfolge angewandt; Simon[5]) gibt an, daß man durch intensives Schwitzen sowohl die Menge als auch die Acidität des Magensaftes herabsetzen kann. Aber man wird darüber nicht im Zweifel sein können, daß eine Chlorverarmung, die der experimentell herbeigeführten auch nur annähernd an die Seite gestellt werden könnte, beim Menschen auch unter pathologischen Verhältnissen niemals eintreten wird. Selbst bei der kümmerlichsten Ernährung wird immer ein gewisses Maß von Chlorverbindungen in den Körper eingeführt werden und zu stärkeren Chlorverlusten fehlt jede Veranlassung. Ich glaube daher, daß bei Hyp- und Anacidität Herabsetzung des allgemeinen Ernährungszustandes und Chlorverarmung kaum je eine irgendwie wesentliche Rolle bei der Entstehung des Salzsäuremangels spielen werden.

So bleibt nur die eine Annahme übrig — die eigentlich von vornherein als die nächstliegende erscheinen sollte[6]) — daß die wesentliche Ursache für den Salzsäuremangel die Erkrankung der Magendrüsen darstellt, daß die durch Krankheit geschädigte Drüse eben einen Saft von geringerem Salzsäuregehalt ausscheidet. Dieser Auffassung scheint die Heidenhain-Pawlowsche Annahme, die Drüsen sonderten immer einen Saft von konstanter Acidität ab, im Wege gestanden zu haben; es ist mir aber unzweifelhaft, daß diese Annahme nicht

[1]) Rütimeyer, L.: Über den Einfluß einer 24tägigen Hungerperiode auf die Magensaftsekretion beim Menschen. Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 30, S. 233. 1909.

[2]) Rosemann, R.: Zitiert auf S. 856.

[3]) Batke, V.: Über den Einfluß des Kochsalzhungers auf die Magenverdauung und über die Möglichkeit des Ersatzes der HCl durch HBr im Magen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 168, S. 89. 1917.

[4]) Richartz, H. L.: Zur Frage der Cl-Entziehung bei Hypersekretion des Magens. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 38, S. 697. 1912.

[5]) Simon, A.: Über den Einfluß des künstlichen Schwitzens auf die Magensaftsekretion. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38, S. 140. 1899.

[6]) Umber, H. Bogen: Zitiert auf S. 839. — Bickel, A.: Zur pathologischen Physiologie des Magenkatarrhs. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 89, S. 34. 1906; Charité-Annalen Bd. 30, S. 410. 1906. — Bickel, A.: Über die Pathologie und Therapie der Hyperchlorhydrie. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 33, S. 1201. 1907. - Kast, L.: Experimentelle Beiträge zur Wirkung des Alkohols auf den Magen. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 12, S. 487 (498). 1906. — Mintz, S.: Zur Frage des Chemismus des Magens. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 104, S. 481. 1911.

einmal für die gesunde Drüse gilt, wie ich oben ausgeführt habe, daher erst recht nicht unter pathologischen Verhältnissen. Von mehreren Untersuchern[1]) sind degenerative Veränderungen in den Magendrüsen bei Hyp- und Anacidität mikroskopisch nachgewiesen worden, Hammerschlag und Matti behaupten sogar, daß eine vollständige Übereinstimmung bestehe zwischen dem chemischen und histologischen Befunde; andere Untersucher vermißten allerdings eine so weitgehende Übereinstimmung. Es wäre ja auch nichts Außergewöhnliches, wenn die Erkrankung der Drüsen sich bereits zu einer Zeit in der Zusammensetzung des abgesonderten Saftes zu erkennen geben würde, zu der eine sichtbare Veränderung der Drüse noch nicht nachweisbar wäre. Die krankhafte Veränderung der Drüsenzellen könnte nun sehr wohl die beiden Funktionen, die bei der Magensaftabsonderung, wie ich oben gezeigt habe, in Frage kommen, getrennt betreffen; es könnte entweder die Chlorspeicherung oder die Salzsäureabspaltung geschädigt sein, in anderen Fällen vielleicht auch beides zu gleicher Zeit. Wäre nur die chlorspeichernde Eigenschaft der Drüse beeinträchtigt, so würde der Gesamtchlorgehalt des abgesonderten Sekretes erniedrigt sein müssen, also sowohl die Salzsäure wie die ungespaltenen Chloralkalien. Bei einer Herabsetzung der salzsäureabspaltenden Funktion würde der Gesamtchlorgehalt unverändert bleiben, nur der Gehalt des Saftes an Salzsäure würde erniedrigt sein, der an Chloralkalien aber entsprechend gesteigert. Daß derartige Unterschiede in der Tat überhaupt vorkommen, zeigen meine Scheinfütterungsversuche bei Hunger und bei Verminderung des Chlorvorrates des Körpers sehr deutlich.

Durch den Hunger allein wurde nur der Salzsäuregehalt des Saftes herabgesetzt, der Gehalt an Gesamtchlor blieb unverändert, durch die Herabsetzung des Chlorvorrates des Körpers dagegen wurden beide Werte vermindert. Bickel[2]) erhielt bei einem Hunde mit chronischer Gastritis einen Magensaft von 0,074% HCl, $\Delta = 0{,}66°$, N-Gehalt 0,399%, hier war also der Salzsäuregehalt stark herabgesetzt, der Gehalt an Gesamt-Cl aber offenbar, wie aus der Gefrierpunktserniedrigung hervorgeht, unverändert. Ich habe den Eindruck, daß von den beiden hier in Betracht kommenden Funktionen der Zellen die Chlorspeicherung einer Veränderung den größeren Widerstand entgegensetzt, während die Salzsäureabspaltung leichter zu beeinträchtigen ist. Es würde sicherlich eine Vertiefung unserer Kenntnisse bedeuten, wenn in den Fällen mit verringerter Salzsäureabsonderung dem Verhalten der ungespaltenen Chloralkalien mehr Aufmerksamkeit als bisher geschenkt werden würde.

Die Magensaftabsonderung unterliegt, wie schon aus dem gewöhnlichen Leben bekannt ist, mannigfachen *Einflüssen* in förderndem und hemmendem Sinne. Dabei verhält sich häufig die gesunde und die erkrankte Schleimhaut verschieden, derselbe Einfluß kann auf die erkrankte Schleimhaut eine andere, zuweilen sogar die entgegengesetzte Wirkung ausüben wie auf die gesunde. Am leichtesten zu beeinflussen ist die Menge des abgesonderten Magensaftes, seltener ändert sich zugleich die Qualität, im besonderen der Salzsäuregehalt, niemals aber wird eine Steigerung des Salzsäuregehaltes über die Norm von 0,5 -0,6% beobachtet, die offenbar überhaupt unmöglich ist (vgl. S. 858). Die einzelnen Einwirkungen können

[1]) Hammerschlag, A.: Untersuchungen über das Magencarcinom. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 2, S. 1 u. 198. 1896. — Matti, H.: Beiträge zur Kenntnis des Magencarcinoms. Untersuchungen über die Ursachen des veränderten Chemismus bei Fällen von Magenkrebs. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 104, S. 425. 1910. - Krämer: Über die Veränderung der Magenschleimhaut bei Ulcus ventric. rotund. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 17, S. 1. 1911. — Chessin, B.: Zur Frage der Gastritis bei Ulcus ventriculi. Ebenda Bd. 18, S. 523. 1912. — Heyrovsky, H.: Histologische Untersuchungen der Magenschleimhaut bei Ulcus ventriculi und Carcinom. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 122, S. 359. 1913.

[2]) Bickel, A.: Zitiert auf S. 847 u. 858.

auf sehr verschiedene Art und Weise zustande kommen, im einzelnen Falle ist der Mechanismus der Wirkung nicht immer klar, auch mag es sich zuweilen um eine gleichzeitige Wirkung auf verschiedenen Wegen handeln können. Durch die Pawlowschen Untersuchungen ist die Bedeutung des Zentralnervensystems für die Magensaftabsonderung klargestellt worden, der anregende Einfluß des Appetits, der hemmende des Ekels; dazu gehört wohl auch die ganz allgemeine Förderung der Absonderung durch Wohlsein und Lustgefühle, die Beeinträchtigung durch Unwohlsein und Unlustgefühle, Ärger usw. Reflektorisch wirken Geschmacks- und Geruchsreize, hierher gehört die anregende Wirkung der Bitterstoffe (Amara), aber auch vom Darm aus kann reflektorisch auf die Absonderung eingewirkt werden. Sehr zahlreich sind die Angaben über die Wirkung, die chemische Substanzen bei ihrer Einführung in den Magen auf die Magenabsonderung ausüben; dabei kann es sich entweder um eine direkte Beeinflussung der Magendrüsen von der Magenhöhle aus handeln, oder die wirksamen Substanzen treten erst nach ihrer Resorption vom Blute aus in Tätigkeit, im letzteren Falle wird auch bei subcutaner Einverleibung oder bei Einführung per rectum die Wirkung auftreten müssen. Es wird endlich auch von manchen Forschern angenommen, daß gewisse Substanzen zunächst unwirksame Produkte der Magenschleimhaut, sog. Prosekretine, aktivieren, in Sekretine („*Gastrin*") umwandeln könnten, die nach ihrer Resorption vom Blute aus die Magensaftabsonderung anregen sollen (vgl. ds. Handb., ds. Bd.: Beitrag Babkin). Über die mannigfachen chemischen Substanzen, die so auf die Magenabsonderung einwirken können, kann hier nur eine gedrängte Übersicht gegeben werden [vgl. Rodari[1])]. Von Pawlow ist gezeigt worden, daß gewisse Bestandteile der Nahrung vom Magen aus die Absonderung anregen, so bereits das Wasser, dann vor allem das Fleisch, besonders die Extraktivstoffe des Fleisches [vgl. Tomaszewski[2])] und die Verdauungsprodukte des Fleisches [Aminosäuren; Bickel[3])]. Auch aus pflanzlichen Nahrungsmitteln können wirksame Stoffe extrahiert werden [Spinatsekretin: Bickel[4])]. Dagegen wirken die Fette ausgesprochen hemmend auf die Magenabsonderung. Von anorganischen Substanzen wirken anregend: Kohlensäure, Kochsalz, wenn es nüchtern genommen und Speisen erst eingeführt werden, nachdem es den Magen verlassen hat; zugleich mit der Nahrung genommen, wirkt es im Gegenteile hemmend, Natr. citric., Lithium- und Calciumsalze, Jod in allen Fällen, wo es als Jodion wirken kann [Feigl[5])]. Salzsäure wirkt anregend auf die kranke Schleimhaut, während sie sich der gesunden gegenüber indifferent verhält. Hemmend auf die Magensaftabsonderung wirken: Kohlensaures und doppeltkohlensaures Natrium, die Bittersalze Natrium- und Magnesiumsulfat, Chlormagnesium, Brom [Togami[6])], Wasserstoffsuperoxyd [Petri[7])]. Bismuthum subnitricum wirkt auf die gesunde Schleimhaut herabsetzend oder indifferent, auf die kranke deutlich hemmend. Von Metallen wirken diejenigen, die mit der

[1]) Rodari, P.: Experimentelles und Klinisches zur Kenntnis der Beeinflussung der Magensaftsekretion durch Medikamente. Volkmanns Samml. klin. Vortr. 1908, Nr. 482/484.

[2]) Tomaszewski, Z.: Über die sekretorische Tätigkeit der Magendrüsen unter dem Einfluß des Liebigextrakts. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 27, S. 627. 1913.

[3]) Bickel, A.: Über die Wirkung von Aminosäuren auf die Magensaftsekretion. Internat. Beitr. z. Pathol. u. Therapie d. Ernährungsstörungen Bd. 5, S. 75. 1914, zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 44, S. 254.

[4]) Bickel, A.: Ein neues Pflanzensekretin. Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 54, S. 74. 1917.

[5]) Feigl, J.: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Arzneimitteln auf die Magensaftsekretion. Biochem. Zeitschr. Bd. 8, S. 467. 1908.

[6]) Togami: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Broms auf die Magensekretion. Biochem. Zeitschr. Bd. 8, S. 112. 1908.

[7]) Petri, A.: Über den Einfluß des Wasserstoffsuperoxyds auf die Sekretion des Magens. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 14, S. 479. 1908.

Salzsäure des Magensaftes Wasserstoff entwickeln, steigernd, diejenigen, bei denen dies nicht der Fall ist, verhalten sich indifferent [Bickel[1]), Feigl[2])]. Von organischen Substanzen wirken: Alkohol stark anregend [Frouin und Molinier[3]), Pekelharing[4]), Kast[5])], auch bei Zufuhr vom Rectum aus [Spiro[6])], Salicylsäure anregend, Traubenzucker hemmend. Das Orexin (Phenyldihydrochinazolon) wirkt anscheinend spezifisch als anregendes Mittel. Von den Alkaloiden wirkt Atropin, Euphthalmin, Scopolamin hemmend, Pilocarpin, Dionin anregend, Morphin, Physostigmin nach schnell vorübergehender Hemmung längere Zeit anregend [Riegel[7]), Pewsner[8]), Bickel und Pincussohn[9])], Nicotin anregend [Skaller[10])]. Adrenalin wirkt hemmend [Hess und Gundlach[11])]. Histamin wirkt stark anregend [Hess und Gundlach[12])], ähnlich wie das Gastrin, der Extrakt aus der Pylorusschleimhaut; die Wirkung des Histamins und Gastrins können nur durch große Atropindosen unterdrückt werden [Keeton, Luckhardt und Koch[13])]. Auch andere Organextrakte sollen jedoch anregende Wirkung ausüben können, so der Extrakt aus Fundus-, Dünndarm- und Dickdarmschleimhaut sowie aus Magenmuscularis, Bauchspeicheldrüse [Tomaszewski[14]), Popielski[15])]. Nach den Untersuchungen von Rogers[16]) und seinen Mitarbeitern sollen anregend wirken Organextrakte aus Schilddrüse, Parathyroidea, Thymus, Niere, Leber, Pankreas, hemmend der Extrakt aus Nebenniere, wahrscheinlich infolge des Gehalts an Adrenalin, und aus dem Vorderlappen der Hypophyse. Nach

[1]) Bickel, A.: Untersuchungen über den Einfluß von Metallen auf die Magenschleimhaut. Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 44, S. 1035. 1907.

[2]) Feigl, J.: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Arzneimitteln auf die Magensaftsekretion. Biochem. Zeitschr. Bd. 6, S. 17 u. 47. 1907.

[3]) Frouin, A., u. M. Molinier: Action de l'alcool sur la secretion gastrique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 53, S. 418. 1901; Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 132, S. 1001. 1901, zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 31, S. 499.

[4]) Pekelharing, C. A.: Über den Einfluß des Alkohols auf die Absonderung des Magensaftes. Onderzoek. in het physiol. Laborat. d. Utrechtsche Hoogeschool Bd. 4, S. 156. 1903, zitiert nach Zentralbl. d. Physiol. Bd. 16, S. 785.

[5]) Kast, L.: Zitiert auf S. 860.

[6]) Spiro, R.: Über die Wirkung der Alkoholklysmen auf die Magensaftsekretion beim Menschen. Münch. med. Wochenschr. Bd. 48, S. 1871. 1901.

[7]) Riegel, F.: Über den Einfluß des Morphiums auf die Magensaftsekretion. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 40, S. 347. 1900.

[8]) Pewsner, M.: Der Einfluß des Physostigmins, Dionins und Euphthalmins auf die Magensaftbildung. Biochem. Zeitschr. Bd. 2, S. 339. 1906.

[9]) Bickel, A., u. L. Pincussohn: Über den Einfluß des Morphiums und Opiums auf die Magen- und Pankreassaftsekretion. Sitzungsber. d. preuß. Akad. d. Wiss. 1907, S. 217.

[10]) Skaller, M.: Zur Pathogenese der Supersecretio nicotinica. Internat. Beitr. z. Pathol. u. Therapie d. Ernährungsstörungen Bd. 5, S. 31. 1914, zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 44, S. 257.

[11]) Hess, W. R., u. R. Gundlach: Der Einfluß des Adrenalins auf die Sekretion des Magensaftes. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 185, S. 122. 1920.

[12]) Hess, W. R., u. R. Gundlach: Der Einfluß von Hypophysenextrakt auf die Magensaftsekretion. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 185, S. 137. 1920.

[13]) Keeton, R. W., A. B. Luckhardt u. F. C. Koch: The response of the stomach mucosa to food and gastrin bodies as influenced by atropine. Americ. journ. of physiol. Bd. 51, S. 469. 1920; zitiert nach Ber. üb. d. ges. Physiol. Bd. 2, S. 406.

[14]) Tomaszewski, Z.: Der Einfluß von Organextrakten auf die Sekretion des Magensaftes. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 170, S. 260. 1918.

[15]) Popielski, L.: Zur Frage der Magensekretion. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 152, S. 168. 1913.

[16]) Rogers, J., J. M. Rahe, G. G. Fawcett u. G. S. Hackett: Die Wirkung der Organextrakte auf die Magensekretion. Americ. journ. of physiol. Bd. 39, S. 345. 1919. — Rogers, J., J. M. Rahe u. E. Ablahadiau: Die Erregung und Hemmung der Magensaftsekretion nach subcutaner Zufuhr gewisser Organextrakte. Americ. journ. of physiol. Bd. 48, S. 79. 1919, zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 49, S. 210.

Bruegel[1]) wirken Röntgenstrahlen auf den Magen im Sinne einer Sekretionsbeschränkung.

Unter *pathologischen oder experimentell gesetzten Bedingungen* kommen Substanzen im Magen zur Ausscheidung, die im normalen Magensafte entweder überhaupt nicht oder doch nur in geringerer Menge vorhanden sind. Auf eine Fehlerquelle bei derartigen Beobachtungen hat Nencki[2]) aufmerksam gemacht: Stoffe, die nicht im Magensafte zur Ausscheidung gelangen, wohl aber durch die Galle, können im Magen erscheinen, wenn Galle in ihn zurückgetreten ist. Die Ausscheidung eines Stoffes durch die Magenschleimhaut ist also erst dann erbracht, wenn er im reinen Magensafte nachgewiesen ist, nicht im ausgespülten Mageninhalte, dem leicht Galle beigemischt sein kann. So streng dürfte der Nachweis allerdings nur selten geführt worden sein.

Schmitz[3]) beobachtete bei Hunden mit Magen- und Speiseröhrenfistel nach Nierenexstirpation das Auftreten einer anhaltenden Absonderung von Magensaft, der Gehalt an Mineralsubstanzen zeigte keine Veränderung, dagegen stieg der Gesamt-N und der mit Phosphorwolframsäure nicht fällbare N (hauptsächlich Harnstoff) auf das Doppelte, das NH_3 sogar auf das 8 fache der normalen Menge. Ähnliche Vorgänge werden bei Urämie auftreten. Von einer Ausscheidung von Zucker im Magensafte unter pathologischen Verhältnissen ist nichts bekannt. Kleiner[4]) gibt an, daß nach intravenöser Einspritzung von 4—7 g Traubenzucker pro kg beim Kaninchen eine Ausscheidung von etwa 1% der eingespritzten Menge im Magen stattfindet; nach Einspritzung von Phlorrhizin beobachtete Pearce[5]) das Auftreten von Zucker im Magensafte.

Von anorganischen Stoffen werden nach einer Zusammenstellung bei Huber[6]) in den Magen ausgeschieden: Arsen, Brechweinstein, Chrom, Eisen, Gold, Jod, Kobalt, Mangan, Molybdän, Nickel, Platin, Quecksilber, Wolfram, Wismut. Nach Verabreichung von Brom- und Jodnatrium in der Nahrung an Tiere, bei denen durch vorhergehende Cl-Entziehung eine Verarmung des Körpers an Chloriden herbeigeführt worden ist, tritt Bromwasserstoff bis zu 0,487%, Jodwasserstoff nur bis zu 0,03% im Magen neben Salzsäure auf [Nencki und Schoumow-Simanowsky[7]), Batke[8])].

Von Alkaloiden und ähnlichen Substanzen werden in den Magen ausgeschieden: Morphium und seine Derivate, Cocain, Coffein, Chinin, Curarin, Strychnin, Brucin, Antipyrin, Papaverin, Veratrin, Schlangengift; dagegen nicht: Atropin, Apomorphin, Physostigmin, Arekolin [Bongers[9]), Huber[6])]. Nach Einführung von Salzlösungen (gesättigte Natriumbicarbonatlösung, 10proz. NaCl-Lösung) in den Magen wird die Ausscheidung des Morphiums und seiner Derivate vermehrt (nicht die des Jodkaliums) [Langer[10])]. Von Farb-

[1]) Bruegel, C.: Die Beeinflussung des Magenchemismus durch Röntgenstrahlen. Münch. med. Wochenschr. Bd. 64, S. 379. 1917.

[2]) Nencki, M.: Eine Bemerkung, die Ausscheidung des Organismus fremder Stoffe in den Magen betreffend. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 36, S. 400. 1895.

[3]) Schmitz, F.: Experimentelle Untersuchungen über vikariierende Magensaftsekretion bei anurischen Hunden. Inaug.-Dissert. Gießen 1908.

[4]) Kleiner, I. S.: Die Ausscheidung von Dextrose im Magen und Dünndarm. Journ. of exp. Med. Bd. 14, S. 274. 1911, zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 41, S. 276.

[5]) Pearce, R. G.: Das Auftreten von Zucker in den Sekreten des Verdauungstraktus nach Zufuhr von Phlorrhizin. Americ. journ. of physiol. Bd. 40, S. 418. 1919, zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 49, S. 217.

[6]) Huber, K. J.: Über die Ausscheidung subcutan einverleibter Alkaloide durch die Magenschleimhaut und die Speicheldrüsen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 94, S. 327. 1922.

[7]) Nencki, M., u. E. Schoumow-Simanowsky: Studien über das Chlor und die Halogene im Tierkörper. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 34, S. 313. 1894.

[8]) Batke, V.: Zitiert auf S. 860.

[9]) Bongers, P.: Über die Ausscheidung körperfremder Stoffe in den Magen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 35, S. 415. 1895.

[10]) Langer, H.: Über Alkaloidausscheidung nach dem Magen unter dem Einfluß von in den Magen gebrachten Salzen. Biochem. Zeitschr. Bd. 45, S. 239. 1912.

stoffen werden in den Magen ausgeschieden: Methylenblau und Neutralrot [HIRABAYASHI[1])], Toluidinblau, Thionin, Chrysoidin, Naphtholblau, Bismarckbraun, Nilblauchlorid, Cyanaminbichlorid, Rhodamin, Malachitgrün, saures Fuchsin, Nilblausulfat [DAWSON u. IVY[2])], dagegen nicht Indigocarmin, Kongorot, Pyrrholblau, Fluorescin [SAXL und SCHERF[3])], Eosin, Phenolsulphophthalein, Akridinrot, Phenoltetrachlorphthalein [FINKELSTEIN[4])] und zahlreiche andere [DAWSON u. IVY[2])].

Methyl- und Äthylalkohol, Aceton, Chloroform, Chloralhydrat gehen in den Magensaft über, nicht Ferrocyankalium, Salicylsäure, Carbolsäure [QUINCKE[5]), NENCKI[6]), BONGERS[7])].

Der Magen enthält stets *Gase* [vgl. SCHIERBECK[8])], die teils aus direkt verschluckter Luft, teils aus Gasen, die vom Duodenum zurücktreten, stammen. Wird Luft in den Magen eingeführt, so setzen sich die Gase mit den Blutgasen in verhältnismäßig kurzer Zeit in annäherndes Gleichgewicht: Sauerstoff wird resorbiert, Kohlensäure ausgeschieden, so daß die Zusammensetzung der im Magen befindlichen Gase ungefähr dieselbe wie die der Alveolargase ist: 4,4% CO_2, 15,9% O_2. Wird reine CO_2 oder reiner O_2 in den Magen eingeführt, so wird die CO_2 bedeutend schneller als der O_2 durch die Magenwand resorbiert [YLPPÖ[9]), DUNN und THOMPSON[10])]. Nach LEO[11]) enthält der Magen des gesunden Säuglings im Mittel 79 Vol.-% N_2, 17 O_2 und 4 CO_2, Wasserstoff, Kohlenwasserstoff und Schwefelwasserstoff fehlen. Bei Magenkatarrhen sind als Produkte abnormer Gasentwicklung infolge von Gärungen H_2 und CO_2 gefunden worden, auch CH_4, das vom Darm in den Magen zurückgetreten war. Spuren von Schwefelwasserstoff bilden sich mitunter bei gutartigen Magenerweiterungen und Bewegungsinsuffizienz [BOAS[12]), DAUBER[13])]. Bei dyspeptischen Säuglingen fand LEO den CO_2-Gehalt erhöht (5—17%), außerdem Wasserstoff und brennbare Gase, zuweilen aber auch normale Zusammensetzung der Magengase.

3. Darmsaft.

Zusammenfassende Darstellungen.

HEIDENHAIN, R.: In L. Hermanns Handb. d. Physiol. Bd. V, T. 1, S. 161. Leipzig 1883. — MALY, R.: Ebenda Bd. V, T. 2, S. 228. Leipzig 1883. — COHNHEIM, O.: In Nagels Handb. d. Physiol. Bd. II, S. 591. Braunschweig 1907. — BRUGSCH, TH.: In C. Oppenheimers Handb. d. Biochem. 2. Aufl. Bd. IV, S. 558. Jena 1925.

[1]) HIRABAYASHI, N.: Experimentelle Untersuchungen zur Chromodiagnostik der Sekretionsstörungen des Magens. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 33, S. 71. 1924.

[2]) DAWSON, A. B. u. A. C. IVY: The elimination of dyes by the gastric mucosa. Americ. journ. of physiol. Bd. 73, S. 304. 1925.

[3]) SAXL, P., u. D. SCHERF: Über Ausscheidung von Farbstoffen durch den Magensaft und durch die Galle. Wien. klin. Wochenschr. Bd. 35, S. 128. 1922; Bd. 36, S. 671. 1923.

[4]) FINKELSTEIN, R.: Zur Frage der Farbstoffausscheidung durch den Magen. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 30, S. 299. 1922.

[5]) QUINCKE, H.: Beobachtungen an einem Magenfistelkranken. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 25, S. 369. 1889.

[6]) NENCKI, M.: Zitiert auf S. 864. [7]) BONGERS, P.: Zitiert auf S. 864.

[8]) SCHIERBECK, N. P.: Über Kohlensäure im Ventrikel. Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 3, S. 437. 1892; Fernere Untersuchungen über das Auftreten der Kohlensäure im Magen Bd. 5, S. 1. 1895.

[9]) YLPPÖ, A.: Über Magenatmung beim Menschen. Münch. med. Wochenschr. Bd. 63, S. 1650. 1916; Biochem. Zeitschr. Bd. 78, S. 273. 1917.

[10]) DUNN, A. D. u. W. THOMPSON: The carbon dioxid and oxygen content of stomach gas in normal persons. Arch. of internal med. Bd. 31, S. 1. 1923, zitiert nach Ber. üb. d. ges. Physiol. Bd. 18, S. 355.

[11]) LEO, H.: Über den gasförmigen Mageninhalt bei Kindern im Säuglingsalter. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 41, S. 108. 1900.

[12]) BOAS, J.: Über Schwefelwasserstoffbildung bei Magenkrankheiten. Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 16, S. 68. 1895.

[13]) DAUBER: Schwefelwasserstoff im Magen. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 3, S. 57 u. 177. 1897.

Der Darmsaft ist das Sekret der Lieberkühnschen Darmdrüsen, wozu im oberen Teil des Dünndarms noch der Saft der Brunnerschen Drüsen hinzukommt. Im wesentlichen ist die Absonderung von Darmsaft auf den Dünndarm beschränkt, im Dickdarm wird nur Schleim abgesondert.

Zur Gewinnung reinen Darmsafts legt man bei Hunden eine Darmfistel nach Thiry[1]) an: aus einer hervorgezogenen Darmschlinge wird ein handlanges Stück so getrennt, daß nur das Darmrohr, nicht aber das Mesenterium durchschnitten wird; das eine Ende des isolierten Darmstücks wird zugebunden, das andere in die Bauchwand eingenäht, die Enden des Darms, zwischen denen die ausgeschaltete Strecke lag, natürlich durch die Naht miteinander vereinigt. Vella[2]) ließ beide Enden des ausgeschalteten, hufeisenförmig umgebogenen Darmstücks auf der Bauchhaut ausmünden. London[3]) hat bei Hunden im Verlauf des Darms mehrere Fisteln angebracht (Polyfistelmethode), nach Speisezufuhr fließt dann aus den oberen Fisteln der Speisebrei mit Magen-Pankreassaft, Galle ab, während die unteren Fisteln Darmsaft liefern. — Der Darmsaft aus solchen Darmfisteln fließt spontan nur spärlich, während der Verdauung reichlicher, auch durch mechanische, chemische und elektrische Reizung kann die Absonderung angeregt werden, doch ist die Wirkung der Reize meist lokal beschränkt und erstreckt sich nicht auf benachbarte Teile des Darms.

Der Darmsaft ist wasserklar bis weißlich oder hellgelb, opalescierend, dünnflüssig. Er enthält häufig größere oder geringere Mengen schleimiger Beimischungen. Über die *Menge* lassen sich keine genauen Angaben machen, da sie in ziemlich weiten Grenzen schwankt; die Lage der ausgeschalteten Darmschlinge im Verlaufe des Darms (mehr oben oder unten), der Zustand des Tieres und besonders Art und Stärke des Reizes werden dabei von Einfluß sein. In den Versuchen an Hunden lieferten Darmschlingen von 10—17 cm Länge in 1 Stunde meist 2—4 ccm Saft, doch wurden zuweilen auch größere Mengen bis zu 10 ccm beobachtet. 100 qcm Darmfläche sollen in einer Stunde bei entsprechender Reizung 13—18 g Saft liefern können [Masloff[4]), Boldyreff[5])], Hamburger und Hekma[6]) erhielten aus einem kurzen Darmstück beim Menschen bis zu 170 ccm in 24 Stunden. Es ist natürlich nicht zulässig, die von einem kleinen Teilstück des Darms erhaltenen Mengen ohne weiteres auf die gesamte Länge des Darms umzurechnen, immerhin wird man die im Laufe eines Tages von der ganzen Darmoberfläche ausgeschiedene Menge doch als recht beträchtlich anzusehen haben. Nach Durchschneidung der Nerven einer Darmschlinge tritt in dieser eine ziemlich reichliche Absonderung eines „paralytischen" Saftes auf, der aber wohl von dem normalen Darmsaft verschieden sein dürfte. Das *spezifische Gewicht* des Darmsaftes wird beim Hund und Menschen zu 1,010, beim Schaf zu 1,014 [Pregl[7])], bei der Ziege zu 1,019 [Lehmann[8])] angegeben. Die

[1]) Thiry, L.: Über eine neue Methode, den Dünndarm zu isolieren. Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss., Wien, Mathem.-naturw. Kl. I Bd. 50, S. 77. 1864.

[2]) Vella, L.: Neues Verfahren zur Gewinnung reinen Darmsaftes und Feststellung seiner physiologischen Eigenschaften. Moleschotts Untersuch. Bd. 13, S. 40. 1881.

[3]) London, E. S.: Zum Verdauungschemismus im tierischen Organismus unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 45, S. 381. 1905. London, E. S.: Physiologische und pathologische Chymologie. Leipzig 1913.

[4]) Masloff: Untersuchungen des physiologischen Instituts Heidelberg Bd. 2, S. 300. 1878.

[5]) Boldyreff, W.: Über das Gewinnen großer Mengen fermentreichen Darmsaftes. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 24, S. 93. 1910.

[6]) Hamburger u. Hekma: Sur le sur intestinal de l'homme. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 4, S. 805. 1902; Bd. 6, S. 40. 1905.

[7]) Pregl, F.: Über Gewinnung, Eigenschaften und Wirkungen des Darmsaftes vom Schafe. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 61, S. 359. 1895.

[8]) Lehmann, K. B.: Eine Thiry-Vellasche Darmfistel an der Ziege. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 33, S. 180. 1884.

Gefrierpunktserniedrigung beträgt 0,62°, stimmt also überein mit der Gefrierpunktserniedrigung des Magen- und des Pankreassaftes.

Ebenso wie der Pankreassaft besitzt der Darmsaft infolge seines Gehalts an Natriumbicarbonat ein erhebliches *Säurebindungsvermögen*, die *aktuelle Reaktion* ist aber ebenfalls nur schwach alkalisch; Auerbach und Pick[1]) fanden im Darmsaft des Hundes $[H^{\cdot}] = 0{,}5 \cdot 10^{-8}$, also $p_H = 8{,}3$.

Die *Zusammensetzung* des menschlichen Darmsaftes geben die folgenden Analysen:

	Trockenrückstand	Eiweiß	Anorganische Bestandteile	Soda	Kochsalz
Turby und Manning[2]) . . .	—	0,8	0,88	0,34	0,5
Nagano[3])	1,39	—	0,8	0,22	0,67
Hekma[4])	1,066			0,17—0,25	
Salzberg-Faïfel[5])	1,80		1,02		

Für den Darmsaft des Hundes gibt Röhmann[6]) an, daß der Gehalt an Soda bei jedem einzelnen Tier fast konstant ist; er fand bei einem Hunde 0,44%, bei einem anderen 0,55 bis 0,57% Na_2CO_3. Auerbach und Pick[1]) fanden im Darmsaft des Hundes: Trockenrückstand 1,40—1,50%, Asche 0,89—1,00%, $NaHCO_3$ 0,20—0,24%, NaCl 0,716—0,805%. — Im Darmsaft des Schafes fand Pregl[7]) 0,248% Harnstoff.

Für den „paralytischen" Darmsaft des Hundes gibt Mendel[8]) die folgende Zusammensetzung an: Trockensubstanz 1,45%, Soda 0,423%, Kochsalz 0,507%, koagulierbares Eiweiß 0,136%; Falloise[9]): Spez. Gew. 1009, Gefrierpunktserniedrigung 0,60°, Trockenrückstand 1,41%, Asche 0,66%, lösliche Salze 0,64%, unlösliche Salze 0,02%, Na_2CO_3 0,22%, NaCl 0,41%, organische Stoffe 0,75%, N-Gehalt 0,12%, Albumine 0,40%, Globuline 0,22%.

Der Saft des *Blinddarms* vom Hunde ist dünnflüssig, halb durchsichtig, opalescierend, er enthält schleimige Klümpchen. Beim Sieden nimmt er eine trübe Färbung an und ergibt einen flockigen Niederschlag bei Zusatz von verdünnter Essigsäure zu der siedenden Flüssigkeit. Seine Reaktion ist alkalisch = 0,04332% Na_2CO_3. Das spezifische Gewicht ist 1,06131. Im Durchschnitt enthält er 98,60% Wasser, 0,63% organischer und 0,68% anorganischer Substanzen [nach Babkin[10])].

Pilocarpin erhöht die Absonderung des Darmsaftes, Atropin schwächt sie.

Nach Röhmann[6]) gehen Jodkalium, Bromkalium und Bromnatrium in das Darmsekret über, nicht aber Ferrocyankalium. Carles, Leuret und Blanc[11]) geben an, daß in den Darm ausgeschieden werden: Atropin, Eserin, Methylenblau, Bleiacetat, Natriumkakodylat, Mercurijodid; nicht dagegen: Silber- und Wismutsalze sowie Natriumsalicylat. Bekannt ist,

[1]) Auerbach, F. u. H. Pick: Die Alkalität von Pankreassaft und Darmsaft lebender Hunde. Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte Bd. 43, S. 155. 1912.

[2]) Turby, H. u. T. D. Manning: A research on the properties of pure human succus entericus. Guy's hosp. reports Bd. 48, S. 271. 1892.

[3]) Nagano: Beobachtungen an einer Thiryschen Fistel beim Menschen. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 9, S. 393. 1902.

[4]) Hekma, E.: Über den Darmsaft beim Menschen. Koninkl. Akad. v. Wetensch. Bd. 10, S. 713. 1902, zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 32, S. 468.

[5]) Salzberg-Faïfel: Über den Darmsaft des Menschen. Arch. internat. de physiol. Bd. 6, S. 81. 1908, zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 38, S. 424.

[6]) Röhmann, F.: Über Sekretion und Resorption im Dünndarm. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 41, S. 411. 1887.

[7]) Pregl, F.: Zitiert auf S. 866.

[8]) Mendel, L. B.: Über den sog. paralytischen Darmsaft. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 63, S. 425. 1896.

[9]) Falloise, A.: Die bei Durchschneidung des Nerven einer Darmschlinge erhaltene Flüssigkeit wird durch Absonderung hervorgerufen. Arch. internat. de physiol. Bd. 1, S. 261. 1904, zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 34, S. 499.

[10]) Babkin, B. P.: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. S. 372. Berlin 1914.

[11]) Carles, J., F. Leuret u. H. Blanc: Sort des médicaments injectés dans l'organisme, leur persistence au point d'injection. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, S. 184 u. 521. 1922, zitiert nach Ber. üb. d. ges. Physiol. Bd. 15, S. 329 u. 445.

daß Calcium, Magnesium, Eisen durch die Darmschleimhaut (Dickdarm) zur Ausscheidung gelangt, ebenso Barium [Meyer[1])] und Arsen [Mathieu[2])]. — Nach Mac Callum[3]) rufen intravenöse Einspritzungen von Kochsalzlösung eine gesteigerte Absonderung von Flüssigkeit in den Darm hervor, dabei tritt Zucker in der Ausscheidung auf zu ungefähr 0,25%; selbst nach Salzeinspritzungen in kleiner Menge findet man Harnstoff im Darmsaft. Grigaut und Richet jun.[4]) geben an, daß nach Einspritzung hypertonischer Lösungen von Glucose, Harnstoff und Kochsalz die eingespritzten Substanzen im Stuhl (Durchfälle) auftreten. Nach intravenöser Einspritzung von 4—7 g Traubenzucker pro Kilogramm beim Kaninchen beobachtete Kleiner[5]) eine Ausscheidung von etwa 1% der eingespritzten Menge im Darm.

4. Pankreassaft.

Zusammenfassende Darstellungen.

Heidenhain, R.: In L. Hermanns Handb. d. Physiol. Bd. V, T. 1, S. 173. Leipzig 1883. — Maly, R.: Ebenda Bd. V, T. 2, S. 186. Leipzig 1881. — Cohnheim, O.: In Nagels Handb. d. Physiol. Bd. II, S. 570. Braunschweig 1907. — Rosenberg, S.: In C. Oppenheimers Handb. d. Biochem. Bd. III, S. 122. Jena 1910. — Lesser, E. J.: In C. Oppenheimers Handb. d. Biochem. 2. Aufl. Bd. IV, S. 577. Jena 1925.

Um reinen Pankreassaft vom Hunde zu erhalten, genügt es nicht, wie man zunächst annehmen möchte, den Ausführungsgang zu durchschneiden und unter Einlegung einer Kanüle durch die Bauchdecken nach außen zu leiten. Aus einer solchen Fistel fließt nämlich sogleich nach der Operation so gut wie gar kein Saft, das Pankreas scheint infolge einer durch den Operationsreiz gesetzten Hemmung seine Tätigkeit fast ganz einzustellen. Nach 1—2 Tagen beginnt dann eine beständige Absonderung eines dünnflüssigen, schlecht wirksamen Sekretes, das offenbar dem normalen Sekret nicht entspricht, nach kurzer Zeit wird das eingebundene Kanülenende entzündlich abgestoßen und die Fistel schließt sich wieder. (Beim Kaninchen dagegen kann auch aus temporären Fisteln normales Sekret erhalten werden.) Eine wirklich dauernde Pankreasfistel beim Hunde erreichten Heidenhain[6]) und Pawlow[7]) dadurch, daß sie das Stück des Duodenums, in dem der Pankreasgang mündet, ausschnitten und in die Bauchwunde einnähten. Derartig operierte Tiere können bei sorgfältiger Pflege (die Bauchhaut wird leicht durch den ausfließenden Saft maceriert) und passender Ernährung (Milch und Brot, dazu 2—5 g Soda täglich) monatelang bei guter Gesundheit am Leben erhalten werden. Der ausfließende Saft wird bei dieser

[1]) Meyer, G. M.: Die Elimination von Barium. Americ. journ. of physiol. Bd. 25, S. 142. 1909, zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 30, S. 349.

[2]) Mathieu, L.: Bilans d'élimination de l'arsenic des arsénobenzènes par les voies intestinale et urinaire. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 1029. 1922, zitiert nach Ber. üb. d. ges. Physiol. Bd. 14, S. 285.

[3]) Mac Callum, J. B.: Die Ausscheidung von Zucker in den Darm, hervorgerufen durch intravenöse Salzinfusionen. Univ. of California publ. in physiol. Bd. 1, S. 123. 1904, zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 34, S. 505.

[4]) Grigaut, A., u. Ch. Richet jun.: Ausscheidungsvorgang im Darm. Die Ausscheidung von Glucose, Harnstoff und Kochsalz durch die Darmschleimhaut. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 72, S. 143. 1912, zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 42, S. 362.

[5]) Kleiner, J. S.: Die Ausscheidung von Dextrose im Magen und Dünndarm. Journ. of exp. med. Bd. 14, S. 274. 1911, zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 41, S. 276.

[6]) Heidenhain, R.: Die Bauchspeicheldrüse. L. Hermanns Handb. d. Physiol. Bd. V, T. 1, S. 173. 1883.

[7]) Pawlow, J. P.: Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Übersetzt von A. Walther. Wiesbaden 1898.

Methode mit dem Sekret der Darmschleimhaut vermischt, auch leidet das Tier durch die außerhalb der eigentlichen Versuche dauernd zu Verlust gehenden Saftmengen. Eine Vervollkommnung der Methode, durch die diese Übelstände vermieden werden, besteht darin, daß nach Einheilung der Papille diese herausgeschnitten wird und die Ränder des Ausführungsganges mit den Rändern der Wunde vernäht werden: mit der Zeit bildet sich eine Narbe, die wie ein Ventil die Gangöffnung verschließt; während des eigentlichen Versuchs wird dann der vollkommen unvermischte Saft durch ein in den Ausführungsgang eingeführtes Glasröhrchen gewonnen[1]). Beim Menschen kommen in seltenen Fällen nach Verletzung des Pankreas durch Kontusionen des Unterleibes Pankreasfisteln zur Ausbildung, durch die das Sekret nach außen gelangt und so der Untersuchung zugänglich wird. Glaessner[2]) erhielt durch Einführung eines Dauerkatheters in den Ductus Wirsungianus beim Menschen Sekret der normalen Drüse.

Der normale Pankreassaft ist durchsichtig, farb- und geruchlos, von stark salzigem Geschmack. Beim Hunde, ebenso beim Schafe ist der Saft klebrig, fadenziehend, beim Kaninchen, ebenso beim Menschen dagegen dünnflüssig. Die *Menge* des im Tage abgesonderten Saftes ist nicht genau zu bestimmen, da bei den Tieren mit Pankreasfistel unbekannte Mengen des Saftes durch Nebenausführungsgänge, die sich sehr häufig finden, in den Darm gelangen und so der Bestimmung entgehen. Auch bei Menschen mit Pankreasfistel besteht keine Gewähr dafür, daß der gesamte abgesonderte Saft durch die Fistel nach außen gelangt. Die Menge wechselt sehr nach der Art der aufgenommenen Nahrung. Pawlow[3]) gibt nach Versuchen von Walther[4]) folgende Tabelle über das Verhalten des Pankreassaftes des Hundes nach verschiedener Nahrung.

Menge und Art der Nahrung	Menge des Pankreassaftes	Dauer der Sekretion	Mittlere Sekretionsgeschwindigkeit in 5 Min.	Trockenrückstand %	Asche %	Organische Substanz %	N %	Alkalescenz der Asche in Prozenten Na_2CO_3 auf 100 ccm Saft
600 ccm Milch .	45,7	4 St. 30 Min.	0,85 ccm	5,268	0,869	4,399	0,68	0,348
250 g Brot . . .	162,4	7 St. 35 Min.	1,75 ccm	3,223	0,925	2,298	0,39	0,564
100 g Fleisch . .	131,6	4 St. 12 Min.	2,61 ccm	2,465	0,907	1,558	0,24	0,588

Glaessner[2]) fand bei einem Menschen mit Pankreasfistel die Absonderung im nüchternen Zustande zu 10—15 ccm, nach einer Mahlzeit zu 30—50 ccm in der Stunde, die in einem Tage abgesonderte Menge schwankte zwischen 420 und 848 ccm. Wohlgemuth[5]) erhielt aus einer Pankreasfistel beim Menschen an manchen Tagen 1 l Sekret. Luckhardt, Stangl und Koch[6]) beobachteten einen Patienten mit Pankreasfistel, bei dem jedoch ein großer Teil des Pankreassaftes

[1]) Tigerstedts Handb. d. physiol. Methodik Bd. II, Abt. 2, S. 177. Leipzig 1908.

[2]) Glaessner, K.: Über menschliches Pankreassekret. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 40, S. 465. 1904.

[3]) Pawlow, J. P.: Zitiert auf S. 868.

[4]) Walther, A. A.: Die sekretorische Arbeit der Bauchspeicheldrüse. Dissert. St. Petersburg 1897.

[5]) Wohlgemuth, J.: Untersuchungen über den Pankreassaft des Menschen. 6. Mitt. Biochem. Zeitschr. Bd. 39, S. 302. 1912.

[6]) Luckhardt, A. B., F. Stangl u. F. C. Koch: Preliminary report on the daily amount, physical properties and rate of secretion of human pancreatic juice. Americ. journ. of physiol. Bd. 63, S. 397. 1923.

in das Duodenum gelangte; die dauernde Absonderung vor Einnahme von Nahrung betrug 7,3—8,5 ccm in der Stunde, nach der Nahrungszufuhr war die Tätigkeit stark gesteigert bis zu einer maximalen Absonderung von 84 ccm in der Stunde, die durchschnittliche Menge auf der Höhe der Absonderung betrug 54 ccm in der Stunde, die tägliche Absonderung 510—862, im Durchschnitt 667 ccm. Die amerikanischen Autoren geben an, daß auf der Höhe der Verdauung das Pankreas in einer Stunde eine Saftmenge produzieren kann, die seinem eigenen Gewichte gleichkommt. Da diese Werte wegen der unvermeidlichen Verluste sämtlich nur Minimalwerte darstellen, ergibt sich, daß bei der Tätigkeit des Pankreas sehr erhebliche Mengen von Saft gebildet werden müssen. Der zeitliche Verlauf der Pankreasabsonderung zeigt in der 2.—3. Stunde nach der Nahrungsaufnahme ein Maximum; im einzelnen gestaltet sich der Verlauf je nach der aufgenommenen Nahrung verschieden [vgl. Pawlow[1]), Babkin[2]), Wohlgemuth[3])]. Luckhardt, Stangl und Koch[4]) geben an, daß in ihrem Falle die gesamte Tagesausscheidung am niedrigsten war an den Tagen, an denen mäßig große Dosen von Alkali gegeben wurden.

Das *spezifische Gewicht* menschlichen Pankreassaftes ist nach Schumm[5]) 1,0096—1,0108, nach Glaessner[6]) 1,00748—1,00755, nach Ellinger und Cohn[7]) 1,008, nach Glaessner und Popper[8]) 1,009, nach Wohlgemuth[3]) 1,00599—1,00713, nach Luckhardt, Stangl und Koch[4]) im Durchschnitt 1,009.

Die *Reaktion* ist gegen Lackmus stark alkalisch. Infolge des Gehalts an Natriumbicarbonat besitzt der Saft ein erhebliches Säurebindungsvermögen, bei Säurezusatz braust er durch Abgabe von CO_2 auf. Von dieser starken Titrationsalkalescenz (vgl. die Werte in der oben mitgeteilten Tabelle nach Pawlow) ist zu unterscheiden die aktuelle Reaktion. Auerbach und Pick[9]) fanden mit modernen Methoden, daß diese sich nur sehr wenig vom Neutralpunkt im Sinne einer schwach alkalischen Reaktion entfernt: $[H] = 0{,}2 \cdot 10^{-8}—5 \cdot 10^{-8}$, im Mittel etwa $0{,}5 \cdot 10^{-8}$ ($p_H = 8{,}3$). Auerbach und Pick heben hervor, daß diese Wasserstoffionenkonzentration für die peptolytische und lipolytische Wirksamkeit des Pankreassaftes ein Optimum darstellt, während die proteolytische Wirkung des Pankreassaftes bei wesentlich alkalischerer Reaktion am besten verläuft. Zu bedenken bleibt dabei, daß für die fermentative Wirksamkeit ja nicht die Wasserstoffionenkonzentration des Pankreassaftes selbst maßgebend sein wird, sondern die des Dünndarminhalts, der durch Vermischung des Pankreassaftes mit dem sauren Speisebrei entsteht; es läßt sich allerdings vermuten, daß diese auf der optimalen Höhe gehalten werden wird.

[1]) Pawlow, J. P.: Zitiert auf S. 868.

[2]) Babkin, B. P.: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. Berlin 1914.

[3]) Wohlgemuth, J.: Untersuchungen über das Pankreas des Menschen. 2. Mitt. Einfluß der Zusammensetzung der Nahrung auf die Saftmenge und die Fermentkonzentration. Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 44, S. 47. 1907.

[4]) Luckhardt, A. B., F. Stangl u. F. C. Koch: Zitiert auf S. 869.

[5]) Schumm, O.: Über menschliches Pankreassekret. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 36, S. 292. 1902.

[6]) Glaessner, K.: Zitiert auf S. 869.

[7]) Ellinger, A., u. M. Cohn: Beiträge zur Kenntnis der Pankreassekretion beim Menschen. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 45, S. 28. 1905.

[8]) Glaessner, K., u. H. Popper: Zur Physiologie und Pathologie der Pankreasfistelsekretes. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 94, S. 46. 1908.

[9]) Auerbach, F., u. H. Pick: Die Alkalität von Pankreassaft und Darmsaft lebender Hunde. Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte Bd. 43, S. 155. 1912. — Auerbach, F., u. H. Pick: Bemerkungen zur Pankreasverdauung. Biochem. Zeitschr. Bd. 48, S. 425. 1913.

Die *Gefrierpunktserniedrigung* des Pankreassaftes beträgt beim Hunde nach DE ZILWA[1]) 0,61 –0,62 °, nach PINCUSSOHN[2]) 0,57 –0,63 °; beim Menschen nach GLAESSNER[3]) 0,46 –0,49 °, nach WOHLGEMUTH[4]) 0,42 –0,49 °, nach LUCKHARDT, STANGL und KOCH[5]) dagegen im Durchschnitt 0,625 °. Die Übereinstimmung dieser letzteren Angabe mit den beim Hunde gefundenen Werten legt die Vermutung nahe, daß vielleicht in den Fällen von GLAESSNER und WOHLGEMUTH das Pankreas doch unter irgendwelchen ungünstigen Bedingungen gearbeitet hat, und daß aus diesem Grunde der Saft eine abnorm niedrige molekulare Konzentration besaß. Die anderen Werte sind sämtlich höher als die Gefrierpunktserniedrigung des Blutes, verhalten sich also ähnlich wie die Gefrierpunktserniedrigung des Magensaftes (vgl. S. 843).

Die *Oberflächenspannung* des Pankreassaftes verhält sich nach BICKEL[6]) ebenso wie die des Magensaftes (vgl. 843.)

Die *Zusammensetzung* des Pankreassaftes schwankt in weiten Grenzen, ähnlich wie die der Mundflüssigkeit; auch hier kann von einer mittleren Zusammensetzung überhaupt nicht gesprochen werden, diese hängt ganz von den bei der Absonderung herrschenden Bedingungen ab, die vollkommen kaum je zu übersehen sind. Nach PAWLOW[7]) ist für die Menge und die Zusammensetzung des Pankreassaftes maßgebend Menge und Art der Nahrung, die Drüse sondert jedesmal ein der verabreichten Nahrung angepaßtes Sekret ab. POPIELSKI[8]) bestreitet das Vorhandensein einer solchen Abhängigkeit, nach ihm ist das Bestimmende für die Menge und die Zusammensetzung des Saftes die Wasserstoffionenkonzentration des im Duodenum die Absonderung auslösenden Speisebreis, die ihrerseits natürlich von der Art der aufgenommenen Nahrung abhängig sein wird; auch die Verschiedenheiten in der Entleerung des Mageninhalts in das Duodenum werden dabei eine Rolle spielen müssen. Nach BABKIN und SAWITSCH[9]) verhält sich der Pankreassaft verschieden, je nachdem die Absonderung auf nervösem Wege, im Experiment durch Reizung der sekretorischen Nerven des Pankreas, der Nn. vagi und Nn. sympathici, ausgelöst worden ist oder auf humoralem Wege durch die Einwirkung von Säure auf die Darmschleimhaut (Sekretinwirkung). Bei Reizung der sekretorischen Nerven wird ein an Eiweiß und festen Bestandteilen reicher Saft mit großem Fermentgehalt abgesondert, bei Reizung durch Säure ein Saft mit wenig Eiweiß und wenig festem Rückstand, geringem Fermentgehalt, aber von hoher Alkalescenz. Ähnliche Unterschiede beobachtete DE ZILWA[1]) in der Zusammensetzung des Pankreassaftes nach Sekretin- und Pilocarpineinspritzung.

Als Beispiel für die Zusammensetzung des Pankreassaftes vom Hunde und vom Menschen unter verschiedenen Bedingungen seien hier außer der oben schon aufgeführten Tabelle PAWLOWS noch die folgenden Analysen mitgeteilt:

[1]) ZILWA, L. A. E. DE: On the composition of pancreatic juice. Journ. of physiol. Bd. 31, S. 230. 1904.

[2]) PINCUSSOHN, L.: Die Gefrierpunktserniedrigung des Pankreassaftes. Biochem. Zeitschr. Bd. 4, S. 484. 1907.

[3]) GLAESSNER, K.: Zitiert auf S. 869. [4]) WOHLGEMUTH, J.: Zitiert auf S. 869 u. 870.

[5]) LUCKHARDT, STANGL und KOCH: Zitiert auf S. 869.

[6]) BICKEL, A.: Über die Oberflächenspannung von Körpersäften unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 31, S. 1103. 1905.

[7]) PAWLOW, J. P.: Zitiert auf S. 868.

[8]) POPIELSKI, L.: Die Wasserstoffionen und die sekretorische Tätigkeit der Bauchspeicheldrüse. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 174, S. 152. 1919.

[9]) BABKIN, B. P. u. W. W. SAWITSCH: Zur Frage über den Gehalt an festen Bestandteilen in dem auf verschiedene Sekretionserreger erhaltenen pankreatischen Saft. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 56, S. 321. 1908.

		Ernährung	Feste Bestandteile %	Organische Bestandteile %	Anorganische Bestandteile %	Durch Hitze koagulierbares Eiweiß %	N %
Jablonski[1]) . .	Hund	Milch u. Brot	2,520 bis 3,402	1,722 bis 2,624	0,777 bis 0,878	2,245	0,29
de Zilwa[2]) . .	„		1,04—6,40		0,92—1,3	0,5—4,8	0,735
Mazurkiewicz[3])	„	Milch	1,326 bis 3,740				
„	„	Brot	1,538 bis 2,358				
„	„	Fleisch	1,190 bis 2,230		0,83—1,01		
Babkin und Tichomirow[4])	„		1,330 bis 5,180	0,408 bis 1,870	0,900 bis 0,954		0,0658 bis 0,6585 einmal 2,1155
schumm[5]) . . .	Mensch		1,2389 bis 1,5449		0,8486 bis 0,8567	0,075 bis 0,099	0,0689 bis 0,0939
Glaessner[6]) . .	„		1,2708 bis 1,2494		0,5662 bis 0,6976	0,1276 bis 0,1744	0,0842 bis 0,0983
Ellinger und Cohn[7]) . . .	„		1,1382 bis 1,2614			0,1374	0,0765 bis 0,084
Glaessner und Popper[8]) . .	„						0,0504
Wohlgemuth[9])	„		1,3019			0,0932	0,0813

Der Gehalt des Pankreassaftes an *festen Bestandteilen* schwankt beim Hunde in sehr weiten Grenzen, er kann bis auf 10% steigen, Babkin und Tichomirow[4]) erhielten sogar einmal einen Saft mit einem N-Gehalt von über 2%, was einem Gehalt von ungefähr 12,5% an Eiweiß allein entsprechen würde. Nach Babkin und Sawitsch[10]) ist der mittels Nervenreizung erhaltene Saft 8—10 mal reicher an organischen Bestandteilen als der bei Einführung von Säure zur Absonderung gelangende Saft. Sehr viel geringer ist die Menge der festen Bestandteile im Pankreassafte des Kaninchens [1,1—2,6%, Heidenhain[11]), Gottlieb[12])] und des Menschen (1,1—1,5%). Die Hauptmasse der *organischen Bestandteile* bilden Eiweißkörper, sie sind im Safte des Hundes oft so reichlich vorhanden, daß die ganze Flüssigkeit beim Erhitzen zu einer festen Masse gerinnt wie das Weiße eines Eies. Nach de Zilwa[2]) koagulieren von den Eiweißkörpern des Hundepankreassaftes nahezu $^2/_3$ unter 55°, der Rest größtenteils unter 75°. Der Pankreassaft

[1]) Jablonski, J.: Das Verhalten der Bauchspeicheldrüse bei Brot- und Milchdiät. Arch. des sciences biol. Bd. 4, S. 377. 1896, zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 26, S. 434.

[2]) Zilwa, L. A. E. de: Zitiert auf S. 871.

[3]) Mazurkiewicz, W.: Die festen Bestandteile des Bauchspeichels und die Theorie der Sekretionstätigkeit des Pankreas. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 121, S. 75. 1908.

[4]) Babkin, B. P., u. N. P. Tichomirow: Zur Frage der gegenseitigen Beziehungen zwischen der proteolytischen Kraft, dem Stickstoffgehalt und dem Gehalt an festen Bestandteilen im Safte der Bauchspeicheldrüse. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 62, S. 468. 1909.

[5]) Schumm, O.: Zitiert auf S. 870. [6]) Glaessner, K.: Zitiert auf S. 869.

[7]) Ellinger, A., u. M. Cohn: Zitiert auf S. 870.

[8]) Glaessner, K., u. H. Popper: Zitiert auf S. 870.

[9]) Wohlgemuth, J.: Zitiert auf S. 869 u. 870.

[10]) Babkin u. Sawitsch: Zur Frage über den Gehalt an festen Bestandteilen in dem auf verschiedene Sekretionserreger erhaltenen pankreatischen Saft. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 56, S. 321. 1908.

[11]) Heidenhain, R.: Einige Beobachtungen über das Pankreassekret pflanzenfressender Tiere. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 14, S. 457. 1877.

[12]) Gottlieb, R.: Beiträge zur Physiologie und Pharmakologie der Pankreassekretion. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 33, S. 261. 1894.

des Kaninchens trübt sich beim Erhitzen nur oder bildet Flocken, ebenso verhält sich der Pankreassaft des Schafs [HEIDENHAIN[1])]. Für den menschlichen Pankreassaft gibt WOHLGEMUTH[2]) an, daß bei langsamem Erhitzen nach vorhergehender genauer Neutralisierung mit Essigsäure sich die erste Trübung bei 47° einstellte und bei 55° recht beträchtlich wurde; nach Filtrieren gab das Filtrat bei weiterem Erhitzen bei 57° wieder Trübung, bei 59° flockigen Niederschlag, nach nochmaligem Filtrieren trat bei weiterem Erhitzen bei 60° Trübung und bei 72° flockige Ausscheidung auf, nach abermaligem Filtrieren bewirkte Erhitzen auf 100° nur leichte Opalescenz, erst bei schwachem Ansäuern mit Essigsäure trat ein flockiger Niederschlag ein.

Unter den Eiweißkörpern konnte WOHLGEMUTH Globulin und Albumin unterscheiden, auch Albumosen und Peptone waren nachweisbar. Nach DE ZILWA[3]) ist im Pankreassaft des Hundes ein Nucleoproteid vorhanden, reichlicher im Pilocarpin- als im Sekretinsaft. WECHSLER[4]) untersuchte den durch Schwefelsäure aus dem Hundepankreassaft ausgefällten Eiweißkörper, den WOHLGEMUTH auch im menschlichen Safte nachwies, genauer, er war kein Nucleoproteid und kein Glykoproteid, gab positive MILLONsche und Biuretreaktion, der N-Gehalt war niedrig: 13,2%, der Gehalt an Arginin und Histidin war derselbe wie bei anderen tierischen Eiweißkörpern, dagegen der Gehalt an Lysin sehr gering, es entstand kein Ammoniak als Spaltprodukt.

Neben den Eiweißkörpern kommen andere organische Bestandteile im Pankreassafte höchstens in Spuren vor, BABKIN und TICHOMIROW[5]) zeigten, daß man bei Multiplikation des N-Gehalts mit 6,25 Werte erhält, die mit dem Gehalt an organischen Bestandteilen sehr nahe übereinstimmen. Sulfocyansäure (Rhodanwasserstoffsäure) findet sich nach NENCKI[6]) im Pankreassafte nicht.

Die Menge der *anorganischen Bestandteile* schwankt in viel geringerem Maße als die der organischen, nach MAZURKIEWICZ[7]) beträgt sie fast konstant 0,9%. Über die Zusammensetzung der anorganischen Bestandteile gibt die folgende Tabelle von FROUIN und GÉRARD[8]) eine Übersicht.

	Cl	S	P	K	Na	Ca	Mg
Pankreassaft, durch temporäre Fistel und Sekretininjektionen von 7 Hunden gewonnen	1,975	0,081	0,0064 0,0056	0,460	3,70	0,013 0,0125	0,0023 0,0044
Pankreassaft, durch permanente Fistel von einer Kuh ohne aseptische Kautelen gewonnen	4,386	0,0414	0,0081 0,0097	0,350	3,60	0,0183 0,0183	0,0008 0,0008
Pankreassaft der Kuh, durch Katheterismus aseptisch gesammelt	3,280	0,062	0,0028 0,0031	0,310	3,40	0,0557 0,070	Spuren 0,0007

Die doppelten Angaben sind Kontrollbestimmungen.

AUERBACH und PICK[9]) fanden im Pankreassaft von Hunden: Trockenrückstand 1,422—1,948%, Asche 0,809—1,480%, $NaHCO_3$ 0,39—1,17%, NaCl 0,183—0,366%.

[1]) HEIDENHAIN, R.: Zitiert auf S. 868.
[2]) WOHLGEMUTH, J.: Zitiert auf S. 869 u. 870.
[3]) ZILWA, L. A. E. DE: Zitiert auf S. 871.
[4]) WECHSLER, E.: Über einen Eiweißkörper aus dem Pankreassekret. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 66, S. 284. 1910.
[5]) BABKIN, B. P. u. N. P. TICHOMIROW: Zitiert auf S. 872.
[6]) NENCKI, M.: Über das Vorkommen von Sulfocyansäure im Magensafte. Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 28, S. 1318. 1895.
[7]) MAZURKIEWICZ, W.: Zitiert auf S. 872.
[8]) FROUIN, A. u. P. GÉRARD: Über die anorganischen Bestandteile des Pankreassaftes von Hund und Kuh. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 72, S. 98. 1912, zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 42, S. 340.
[9]) AUERBACH, F., u. H. PICK: Zitiert auf S. 870.

Schumm[1]) fand im menschlichen Pankreassaft 0,1594—0,1801 Cl, 0,0249 K, 0,3301 Na. In der Asche des menschlichen Pankreassaftes fand Wohlgemuth[2]) K 1,10, Na 33,65, Cl 50,75, SO_3 2,05, P_2O_5 1,85, SO_2 0,34%, außerdem enthielt die Asche Spuren von Calcium, Magnesium und Eisen, ferner Kieselsäure. Der Kohlensäuregehalt des Saftes betrug 0,11%.

Von den *Einflüssen* auf die Pankreasabsonderung ist die Wirkung der Nahrung schon erwähnt (vgl. die Tabelle von Pawlow S. 869). Hinsichtlich der menschlichen Pankreasabsonderung liegen widersprechende Angaben vor: Glaessner und Popper[3]) fanden in Übereinstimmung mit Ellinger und Cohn[4]) die geringste Saftmenge nach Kohlenhydratnahrung, bei Eiweiß- und Fettkost war die Menge die gleiche wie bei gemischter Kost. Dagegen fand Wohlgemuth[2]) gerade die größte Saftmenge nach ausschließlicher Kohlenhydratnahrung, weniger nach Fleisch, am wenigsten nach Fett, er empfiehlt daher zur Herabsetzung der Absonderung bei der Behandlung von Pankreasfisteln beim Menschen eine strenge antidiabetische Kost. Das von Bickel[5]) aus Spinat hergestellte Pflanzensekretin wirkt auf die Pankreasabsonderung ebenso stark anregend wie auf die Magensaftabsonderung.

Allgemein anerkannt ist die stark anregende Wirkung der Säuren, die das im Dünndarm gebildete Prosekretin zu Sekretin aktivieren; Alkalien, wie Soda und Natriumbicarbonat, wirken herabsetzend.

Pilocarpin und Physostigmin wirken erregend auf die Pankreasabsonderung, und zwar wird nicht nur die Menge des Saftes, sondern auch der Gehalt an Trockensubstanz vermehrt [Gottlieb[6])]; für das Atropin liegen widersprechende Beobachtungen vor. Modrakowski[7]) fand, daß Atropin beim Hunde in kleinen Dosen die Saftabsonderung hemmt, in großen Dosen steigert, Glaessner und Popper[3]) beobachteten beim Menschen nur stark hemmende Wirkung bis zu vollständigem Versiegen der Absonderung. Lepage[8]) fand beim Hunde eine Vermehrung der Pankreasabsonderung durch Atropin, die ebenso groß und sogar stärker war als die durch Pilocarpin erzielte. Bemerkenswert ist, daß die Anregung der Pankreasabsonderung durch Pilocarpin und Physostigmin durch Atropin gehemmt wird, während die Wirkung von Säureeinspritzungen in den Dünndarm oder von intravenöser Sekretineinspritzung durch Atropin nicht beeinflußt wird [Lepage[8]), Wertheimer und Dubois[9])].

Morphium wirkt nach Bickel und Pincussohn[10]) erst hemmend, dann fördernd auf die Pankreasabsonderung, Opium lähmend. Adrenalin wirkt nach Benedicenti[11]) hemmend. Alkohol bewirkt so wie bei den Magendrüsen starke

---

[1]) Schumm, O.: Zitiert auf S. 870.

[2]) Wohlgemuth, J.: Zitiert auf S. 869 u. 870.

[3]) Glaessner, K., u. H. Popper: Zitiert auf S. 870.

[4]) Ellinger, A., u. M. Cohn: Zitiert auf S. 870.

[5]) Bickel, A.: Ein neues Pflanzensekretin. Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 54, S. 74. 1917.

[6]) Gottlieb, R.: Zitiert auf S. 872.

[7]) Modrakowski, G.: Zur Innervation des Pankreas. Wirkung des Atropins auf die Bauchspeicheldrüse. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 114, S. 487. 1907.

[8]) Lepage, L. J.: Über die Wirkung einiger Alkaloide auf die Pankreasabsonderung. Thèse de Lille 1904, zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 34, S. 487.

[9]) Wertheimer, E., u. Ch. Dubois: Über die antagonistische Wirkung von Atropin und Physostigmin auf die Pankreassekretion. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 56, S. 195. 1904, zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 34, S. 441.

[10]) Bickel, A., u. L. Pincussohn: Über den Einfluß des Morphiums und Opiums auf die Magen- und Pankreassaftsekretion. Sitzungsber. d. preuß. Akad. d. Wiss. 1907, S. 217.

[11]) Benedicenti, A.: Die Wirkung des Adrenalins auf die Pankreassekretion. Giorn. d. reale acad. di med. di Torino Bd. 48, S. 553. 1905, zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 35, S. 485.

Steigerung der Absonderung [Gizelt[1])], ebenso Äther [Bayliss und Starling[2]), Fleig[3])]; auch Chloralhydrat wirkt stark safttreibend [Wertheimer und Lepage[4]). Die Wirkung der Organextrakte auf die Pankreasabsonderung untersuchten Rogers[5]) und seine Mitarbeiter: der nicht koagulable Teil wässerigen Leberextraktes bewirkt bei Hunden subcutan eingespritzt raschen Anstieg der Absonderung, später und schwächer tritt diese Wirkung ein bei entsprechenden Extrakten von Schild- und Thymusdrüse, gar nicht bei Extrakten von Speicheldrüse, Milz und Pankreas. Hemmung erfolgte durch Nebennierenextrakte.

Nach Einspritzung von Phlorrhizin tritt beim Hunde im Pankreassafte Zucker auf [Pearce[6])]; dagegen fand Hirayama[7]) beim Kaninchen keinen Einfluß des Phlorrhizins auf die Zuckerausscheidung im Pankreassafte. Jodkalium wird im Durchschnitt zu 0,053% der eingeführten Menge im Pankreassafte ausgeschieden [Benedicenti[8])]. Subcutan eingespritztes Methylenblau geht in geringen Spuren in den Pankreassaft über, dagegen nicht: Indigocarmin, Neutralrot, Tetrachlorphenolphthalein, Acridinrot, Kongorot, Rhodamin, Eosin, Trypanblau [Gichiro[9])].

[1]) Gizelt, A.: Über den Einfluß des Alkohols auf die sekretorische Tätigkeit und die Verdauungsfermente der Bauchspeicheldrüse. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 111, S. 620. 1906.

[2]) Bayliss, W. M., u. E. H. Starling: The mechanism of pancreatic secretion. Journ. of physiol. Bd. 28, S. 343. 1902.

[3]) Fleig, C.: Du mode d'action des excitants chimiques des glandes digestives. Arch. internat. de physiol. Bd. 1, S. 286. 1904.

[4]) Wertheimer, E. u., L. J. Lepage: Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 3, S. 698. 1901.

[5]) Rogers, J., J. M. Rahe, G. G. Fawcett u. G. S. Hackett: Der Einfluß subcutaner Injektionen von Organextrakten auf die Pankreassekretion. Americ. journ. of physiol. Bd. 40, S. 12. 1918, zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 48, S. 190.

[6]) Pearce, R. G.: Das Auftreten von Zucker in den Sekreten des Verdauungstraktus nach Zufuhr von Phlorrhizin. Americ. journ. of physiol. Bd. 40, S. 418. 1919, zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 49, S. 217.

[7]) Hirayama, S.: Zuckergehalt der Verdauungssäfte bei dem mit Phlorrhizin vergifteten Kaninchen. Tohoku journ. of exp. med. Bd. 4, S. 507. 1924.

[8]) Benedicenti, A.: Beitrag zur Pharmakologie der Pankreassekretion. Giorn. d. reale acad. di med. di Torino Bd. 67, S. 467. 1904, zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 34, S. 485.

[9]) Gichiro: Zur Frage der Farbstoffausscheidung durch das Pankreas. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 30, S. 302. 1922.

Die Galle.

Von

Felix Rosenthal

Breslau.

Zusammenfassende Darstellungen.

Borsche, W.: Methoden der Abbau- und Aufbaustudien auf dem Gebiete der Gallensäuren. — Eppinger: Der Ikterus. In Kraus-Brugschs Handb. d. inn. Med. — Eppinger: Die hepatolienalen Erkrankungen. Berlin: Julius Springer 1920. — Fischer, H.: Über Blut- und Gallenfarbstoff. Ergebn. d. Physiol. Bd. 15, S. 185. 1916. — Fischler, Fr.: Physiologie und Pathologie der Leber. 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1925. — Hammarsten: Lehrbuch der physiologischen Chemie. München u. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1926. Ergebn. d. Physiol. Bd. 4, S. 14. 1905. — Hammarsten: Darstellung der Gallensäuren und ihrer wichtigsten Abbauprodukte und ihr Nachweis. Abderhaldens Handb. d. biol. Arbeitsmethoden, Abt. 1, T. 6, S. 211. 1922. — Küster: Gallenfarbstoffe und Abbauprodukte des Bilirubins. Ebenda Abt. 1, T. 8, S. 321. — Maly: Handbuch der Physiologie. Herausgeg. von Herrmann. Bd. V, T. 2, S. 118ff.; dort Literatur über die Galle bis 1879. — Munk: Die Galle. Eulenburgs Realenzyklopädie d. ges. Heilk. 3. Aufl., Bd. VIII, S. 197; dort Literatur bis 1894. — Roger: Physiologie normale et pathologique du foie. Paris: Masson et Cie. 1922. — Stadelmann: Der Ikterus. Wiesbaden 1897. — Wohlgemuth: Die Leber als sekretorisches Organ. Oppenheimers Handb. d. Biochem. d. Menschen u. d. Tiere 2. Aufl., Bd. IV, S. 603. Jena: Gustav Fischer 1924.

Die Aufgabe der Galle im Organismus erschöpft sich nicht mit ihrer Bedeutung für die im Darm sich abspielenden Verdauungs- und Resorptionsvorgänge. Sie ist nicht allein Verdauungsflüssigkeit, sondern auch Schlackenflüssigkeit. Durch sie entledigt sich der Körper in Form des Gallenfarbstoffes und des Galleneisens der Schlacken des Hämoglobinabbaues; mit dem Gallencholesterin und den ihm chemisch nahestehenden Gallensäuren entfernt die Leber als vielleicht wichtigster Regulationsapparat des Cholesterinspiegels im Blut das dem Untergang der Blut- und Gewebszellen entstammende Cholesterin; weiter werden durch die Galle körperfremde Substanzen, wie Farbstoffe, Alkaloide, organische und anorganische Gifte, Bakterien ausgeschwemmt. Inwieweit die Galle bei Störung der renalen Eliminierung körpereigener Stoffe auch kompensatorisch die Ausscheidung harnfähiger Substanzen übernehmen kann, bedarf noch des Ausbaues durch zahlreiche Untersuchungen der Gallenflüssigkeit bei experimentellen Nierenschädigungen. In die Bedeutung der Galle als Exkretionsflüssigkeit mag die folgende Tabelle einen Einblick gewähren, die einer Arbeit von Brugsch und Horster[1]) entnommen ist. Sie stellt einen Vergleich dar zwischen Gallen- und Harnausscheidung bei einem Gallenfistelhunde innerhalb von 24 Stunden.

[1]) Brugsch u. Horster: Med. Klinik 1924, Nr. 20.

Für eine große Zahl von Substanzen wie Magnesium, Chlor, Phosphorsäure, Sulfate u. a. m., die gleichfalls zum Teil durch die Galle ausgeschieden werden können, fehlen noch systematische vergleichende Untersuchungen unter normalen und pathologischen Bedingungen. Vom Standpunkte der exkretorischen Leistungen verdient schließlich die Galle auch als alkalische Flüssigkeit besondere Beachtung, da sie mit der Ausscheidung alkalischer Valenzen in vielleicht noch höherem Grade als die anderen Darmsekrete an der Aufrechterhaltung der aktuellen Blutreaktion Anteil nimmt.

Hund von 10 kg Gewicht.

	24stündige Gesamtausscheidung	
	durch den Harn	durch die Galle
Menge	300 ccm	100 ccm
Spezifisches Gewicht	1,015—1,030	1,008—1,015
p_H	6,8—7,4	7,4—8,5
Trockengehalt	10 g	4 g
Bilirubin	—	0,2—0,3 g
Eisen	10 mg	10 mg
Gallensäuren	—	2,0
Kalk	60 mg	25 mg
Harnstoff	10 mg	30 mg
Fette einschließlich Lipoide	—	0,1 g

Die Galle ist mithin nicht allein Sekret, sondern zugleich auch Exkret. In dieser doppelten Funktion der Galle liegt es zugleich begründet, daß ihre Zusammensetzung nicht allein von hepatischen, sondern auch von extrahepatischen Faktoren beherrscht wird[1]).

I. Die qualitative Zusammensetzung der Galle.

Die Galle ist bekanntlich ein Sekretgemisch, das in seiner Hauptmenge aus dem Sekret der Leberzellen besteht, zu welchem sich Schleimsubstanzen aus den akzessorischen Schleimdrüsen der extrahepatischen Gallenwege hinzugesellen. Da in den intrahepatischen Gallenwegen akzessorische Drüsen fehlen, so ist mithin nach Lütkens[2]) die Galle in den intrahepatischen Gallenwegen anders zusammengesetzt als die Galle in den extrahepatischen Gallenkanälen. Wie Lütkens weiter gezeigt hat, finden sich außer den echten Schleimdrüsen in den Wandungen des noch von Portabindegewebe umschlossenen Hepaticus und seiner Aufzweigungen noch knäuelartige Drüsen, die eine weitgehende Ähnlichkeit mit den Schweißdrüsen der äußeren Haut aufweisen. Die von der üblichen Form der Schleimdrüsen abweichende Gestalt der akzessorischen Drüsen im Portabindegewebe legt die Vermutung nahe, daß diesen Drüsen ein eigenes, von dem der Schleimdrüsen abweichendes Sekretionsprodukt zukommt. Für diese wesentliche Veränderung der Zusammensetzung der Galle in den extrahepatischen Gallenwegen gegenüber der Galle des intrahepatischen Gallengangssystems spricht auch eine sehr bemerkenswerte histologische Beobachtung von Lütkens: Selbst bei wenige Minuten post mortem fixiertem Sektionsmaterial findet man das Epithel der extrahepatischen Gallenwege einschließlich der vom Portabindegewebe umschlossenen Hepaticusäste stets von der Wandung der Gallenwege abgelöst und im Stadium beginnender kadaveröser Maceration. Im Gegensatz hierzu bleibt selbst bei einer erst nach 2 Tagen und mehr erfolgenden Fixation das Epithel der intrahepatischen Gallenwege in innigem Kontakt mit der Wandung. Die Grenze dieser verschiedenartigen histologischen Bilder findet sich scharf an der Stelle, wo die ersten akzessorischen Drüsen in der Wandung der extrahepatischen Gallenwege angetroffen werden. Man darf hieraus wohl berechtigterweise schließen, daß die Galle der extrahepatischen Gallenwege

[1]) Vgl. hierzu Isaac: Dieses Handbuch, Leber als Exkretionsorgan. Bd. IV.

[2]) Lütkens: Aufbau und Funktion der extrahepatischen Gallenwege. Leipzig: F. C. W. Vogel 1926.

ihre veränderten Eigenschaften durch die Beimengung des Sekretes der akzessorischen Gallenwegsdrüsen empfängt. Die in die Gallenblase übergetretene Galle erfährt nicht allein durch Wasserresorption eine rasche Eindickung. Nach den Untersuchungen von Aschoff und Torinoumi[1]), Rous und Mc Master[2]) findet auch eine Resorption fester Bestandteile, besonders von Gallenfarbstoffen und Fetten, statt, deren Ausmaß allerdings noch weiterer Untersuchungen bedarf, nach unseren heutigen Kenntnissen aber wohl nicht als erheblich zu bewerten ist. Immerhin wird man aber angesichts dieser nachgewiesenen Resorptionsvorgänge daran festhalten müssen, daß die in der Gallenblase gesammelte und von dort periodisch ausgestoßene „Blasengalle" sich nicht allein durch ihre stärkere Konzentration, sondern auch in ihrer physikalisch-chemischen Zusammensetzung wesentlich von der Choledochusgalle, der sog. Lebergalle, unterscheidet. Das bedeutet, daß Analysen selbst der normalen Blasengalle nicht ohne weiteres zu Rückschlüssen über die ursprüngliche quantitative Zusammensetzung der von den Leberzellen in die Gallenwege entlassenen Galle berechtigen. Berücksichtigt man außerdem die unübersehbaren postmortalen Veränderungen der Leichengalle, so wird man dem Urteil von Lichtwitz[3]) beipflichten, daß die zahlreichen Untersuchungen an Leichengallen keinen erheblichen Wert besitzen, und daß es in der Pathologie des Stoffwechsels ein Novum ist, aus einem so zufälligen Untersuchungsmaterial weitgehende Schlüsse auf Stoffwechselvorgänge zu ziehen. Die Eindickung, die die Galle in der Gallenblase erfahren kann, ist beträchtlich. So fand Brand[4]) in der Fistelgalle des Menschen 1—4% Trockensubstanz gegenüber 20% Trockensubstanz in der Blasengalle. Auch Hammarsten[5]) fand in der menschlichen Lebergalle 1,6—3,5%, dagegen in der Blasengalle 16—17% feste Stoffe. Genau das gleiche kommt in den Werten des spezifischen Gewichtes zum Ausdruck: *s* der Blasengalle schwankt entsprechend der Verschiedenheit der Eindickungsvorgänge in breiten Grenzen zwischen 1010—1040, *s* der Lebergalle liegt zwischen 1003—1006. Die Konzentrationsfähigkeit der Gallenblase in vivo — gemessen am Gallenfarbstoffgehalt — ist weit größer, als man früher anzunehmen geneigt war. So konnten Schöndube[6]) und Lepehne[7]) bei Gallenblasengesunden eine Eindickung der Blasengalle bis zum Zwanzig- und Dreißigfachen der Lebergalle nachweisen, während nach Rous und Mc Master die Blasengalle 8—10mal, nach Ignatowski-Monossohn[8]) 7—8fach konzentrierter als die Lebergalle sein kann. Auch die extrahepatischen Gallengänge besitzen neben der Gallenblase ein gewisses Resorptionsvermögen, das nach Ausschaltung der Gallenblase kompensatorisch eintreten kann (Brugsch u. Horster[9]).

Die gesunde Schleimhaut der normalen Gallenblase produziert, wie gegenüber anderen Behauptungen in der Literatur betont werden muß, Schleim gar nicht oder nur in sehr geringer Menge (vgl. Lütkens). Die schleimigen Beimengungen zur Galle bestehen nach Hammarsten und Paijkull[10]) in den tierischen Gallen nicht aus echtem Mucin, sondern aus einem mucinähnlichen

[1]) Torinoumi: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 37, S. 385. 1924; Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 72, S. 456. 1924.
[2]) Rous u. Mc Master: Journ. of exp. med. Bd. 34, S. 47 u. 75. 1921.
[3]) Lichtwitz: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 13, S. 1. 1914.
[4]) Brand: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 90, S. 491. 1902.
[5]) Hammarsten: Lehrbuch der physiologischen Chemie, 11. Aufl. 1926.
[6]) Schöndube: Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 14.
[7]) Lepehne: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 137, S. 78. 1921.
[8]) Ignatowski-Monossohn: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 16, S. 237. 1914.
[9]) Brugsch u. Horster: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 118, S. 292. 1927.
[10]) Hammarsten: Nova act. reg. soc. scient. Upsala Bd. 16; Ergebn. d. Physiol. Bd. 4. — Paijkull: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 12, S. 196. 1888.

Nucleoalbumin, das Wahlgreen[1]) auch in der menschlichen Blasengalle nachgewiesen haben will. Dagegen hat Hammarsten[1]) im Gegensatz zu allen bisher untersuchten Tiergallen in der menschlichen Lebergalle auch echtes Mucin gefunden.

Die *Farbe* der Galle zeigt, je nach der Tierart, verschiedene Tönungen. Sie ist in ganz frischem Zustande beim Menschen nach Beobachtungen an Hingerichteten und ebenso bei Carnivoren von dunkelgoldgelber bis gelbbrauner Färbung, bei Wiederkäuern und Vögeln grün, beim Pferd und beim Schwein von mehr bräunlicher Nuance. Diese Farbenvarianten beruhen auf den wechselnden Beimengungen von Bilirubin und Biliverdin, wodurch Farbengemische zwischen Rotbraun und Grün hervorgerufen werden können, daneben spielen vielleicht bei Herbivoren Beimengungen von Chlorophyllderivaten eine gewisse Rolle.

Der bittere Geschmack der Galle ist in der Kaninchen- und Schweinegalle am stärksten ausgeprägt; die Menschen- und Rindergalle weist gleichzeitig einen süßlichen Nachgeschmack auf, während die Hundegalle vorwiegend süß mit zurücktretendem bitteren Beigeschmack erscheint. Es hängt dieser wechselnde Geschmack der Gallen mit dem verschiedenen Gehalt an Glykocholsäure und Taurocholsäure zusammen: Der Glykocholsäure kommt ein bitterer, zugleich etwas süßlicher Geschmack zu, die Taurocholsäure schmeckt vorwiegend süß mit wenig bitterem Beigeschmack.

Die charakteristische Farbe der frisch entleerten, normalen Galle rührt vom *Bilirubin* bzw. seinem unmittelbaren Oxydationsprodukt, dem Biliverdin her. Während die frische menschliche Lebergalle in der Regel frei von Biliverdin ist und nur in der menschlichen Blasengalle sich Beimengungen von Biliverdin finden, besteht andererseits die Vogelgalle zum überwiegenden Teile aus Biliverdin. Offenbar wird auch beim Vogel primär Bilirubin in die Gallenwege entlassen, wo es einer sehr schnellen Oxydation unterliegen dürfte. Hierfür spricht, daß nach Choledochusunterbindung beim Vogel trotz der grünen Galle nur Bilirubin in der Zirkulation erscheint [Rosenthal und Melchior[2])].

Andere Oxydationsprodukte des Gallenfarbstoffes, wie sie in Leichengallen angetroffen oder aus Gallenkonkrementen isoliert worden sind, dürften bereits sekundäre Umwandlungsstufen des Gallenfarbstoffes darstellen, die in der unveränderten Galle nicht angetroffen werden. Hierher gehören Stoffe wie das Biliprasin, Bilifuscin, Bilihumin, Bilizyanin und Choleprasin. Sie stellen nach Küster[3]) keine reinen chemischen Individuen dar. So enthält das leicht schmelzende Biliprasin ganz sicher Fette oder Fettsäuren und Cholesterin oder Cholesterinester in enger Bindung mit einem Bilirubinderivat. Das braune, in Gallensteinen gefundene Bilifuscin [Staedeler, v. Zumbusch[4])] dürfte eine ähnliche Zusammensetzung aufweisen. Hierfür spricht die leichte Schmelzbarkeit und der sehr hohe Gehalt an Wasserstoff. Es gibt nicht mehr die Gmelinsche Reaktion. Auch Bilihumin, der braune, amorphe Rückstand, welcher nach der Erschöpfung der Gallensteine mit Chloroform, Alkohol, Äther und konz. Essigsäure zurückbleibt, gibt nicht mehr die typische Gmelinsche Reaktion, sondern mit Salpetersäure nur eine Rotfärbung (Küster). Sicherlich handelt es sich beim Bilihumin um ein Körpergemisch, in welchem Eiweißderivate und ca. 1% hauptsächlich aus Ferriphosphat sich zusammensetzende Asche festgestellt worden sind. Bemerkenswert ist die Fähigkeit des Bilihumins, mit Alkalien unlösliche Salze zu geben; in dieser Beziehung gleicht es dem durch

[1]) Wahlgreen: Zitiert nach Maly. Bd. 32. S. 508. 1902. — Hammarsten: Lehrbuch der physiol. Chemie. XI. Aufl. 1926.

[2]) Rosenthal u. Melchior: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 94, S. 28. 1922.

[3]) Küster: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 47, S. 294. 1906; Gallenfarbstoffe und Abbauprodukte des Bilirubins; Abderhaldens Handb. d. biol. Arbeitsmethoden. Abt. 1, T. 8, S. 321 (dort ausführliches Literaturverzeichnis).

[4]) Staedeler, zitiert nach Hammarsten: Lehrbuch der physiol. Chemie. S. 346. — v. Zumbusch: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 31, S. 446. 1900/01.

Oxydation mit Eisenchlorid aus dem Bilirubin hervorgehenden Bilinigrin (vgl. später), mit dem das Bilihumin auch in der Zusammensetzung manche Übereinstimmung zeigt [Küster[1])]. Choleprasin hat Küster eine aus Gallensteinpulver in siedendem Eisessig lösliche Substanz genannt, die allem Anschein nach mit dem Bilirubin der Gallensteine in chemischer Bindung steht und eine erschöpfende Extraktion des Gallenfarbstoffes mit Äther, Alkohol, Chloroform und 10proz. Essigsäure verhindert. Gereinigt besteht das Choleprasin aus amorphen, fast schwarzen, glasglänzenden Stücken, in welchen als Spaltprodukte u. a. Histidin, Leucin, Prolin nachgewiesen worden ist. Es ist mithin gleichfalls nicht als chemisches Individuum anzusprechen. Das in der Galle des Rindes, des Moschusochsen und Nilpferdes gefundene sog. Cholohämatin [Mac Munn[2])] oder Bilipurpurin [Loebisch und Fischler[3])] ist nach den Untersuchungen von Marchlewski[4]) und H. Fischer[5]) überhaupt kein Gallenfarbstoffderivat, sondern identisch mit einem Abkömmling des Chlorophylls, dem sog. Phylloerythrin. Es steht nach H. Fischer den Porphyrinen nahe. Man kann nach Verfütterung von Herbivorengalle an Hunde diesen Farbstoff auch in der Hundegalle nachweisen [Broun, Mc. Master und Rous[6])]. An einem Hammel mit Gallenfistel konnte Marchlewski[7]) den exakten Nachweis führen, daß in der Galle das Phylloerythrin bzw. Bilipurpurin oder Cholohämatin nur erscheint, wenn Chlorophyll in der Nahrung enthalten ist. Es dauert zwar nach der Ausschaltung des Chlorophylls noch eine Reihe von Tagen, bis die Streifen des Farbstoffes ganz aus dem Spektrum der Gallenfarbstoffe verschwinden; schließlich bleiben aber die Streifen weg, bis die Verabreichung chlorophyllhaltigen Futters wieder aufgenommen wird. Unter den durch chemische Agentien im Reagensglase hervorgerufenen Gallenfarbstoffderivaten ist besonders das Bilinigrin von Küster[8]) zu nennen, das bei der Einwirkung von Eisenchlorid auf eine Suspension von Bilirubin in Eisessig entsteht. Es stimmt in charakteristischen Eigenschaften mit dem bereits erwähnten, aus Gallensteinen gewonnenen Bilihumin überein, mit dem es vor allem die Eigenschaft teilt, mit Alkalien unlösliche Salze zu bilden. Nach der Vorstellung von Küster könnten sich im Organismus bei einer weiteren Oxydation des Bilirubins Stoffe vom Typus des Bilinigrins bilden, wobei durch Ausfällung der unlöslichen Alkalisalze dieser Gallenfarbstoffderivate die Konkrementbildung begünstigt werden könnte.

Bei dem Farbenspiel, wie es bei der Gmelinschen Überschichtungsprobe mit Salpetersäure auftritt, handelt es sich um eine ganze Skala von Oxydationsstufen des Bilirubins. Der grüne Ring rührt vom Biliverdin her; es schließt sich ein blauer Farbstoff, das Bilizyanin oder Cholezyanin an, der mitunter auch in Gallensteinen gefunden worden ist [Jaffe[9]), Heinsius und Campbell[10])]. Als weitere Oxydationsstufe tritt ein roter Farbring auf, und als letztes farbiges Oxydationsprodukt erscheint das Choletelin [Maly, Stokvis[11])], ein braungelbliches Pigment.

[1]) Küster: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 59, S. 63. 1909.

[2]) Mac Munn: Journ. of physiol. Bd. 6, S. 22. 1885.

[3]) Loebisch u. Fischler: Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss., Wien. Mathem.-naturw. Kl. Bd. 112. 1903 (zitiert nach Hammarsten).

[4]) Marchlewski: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 41, S. 33. 1904; Bd. 43, S. 207. 1904; Bd. 45, S. 466. 1905.

[5]) Fischer, H.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 96, S. 292. 1915.

[6]) Broun, Mc. Master u. Rous: Journ. of exp. med. Bd. 37, S. 699. 1923.

[7]) Marchlewski: Bull. de la soc. de chim. biol. Bd. 6, S. 464. 1924.

[8]) Küster: Gallenfarbstoffe und Abbauprodukte des Bilirubins; Handb. d. biol. Arbeitsmethoden; Chemische Methoden (dort ausführliche Literatur). Abt. 1, T. 8, S. 321.

[9]) Jaffe: Zentralbl. f. d. mediz. Wissenschaften 1868, S. 241.

[10]) Heinsius u. Campbell: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 4, S. 497. 1871.

[11]) Maly: Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss., Wien. Mathem.-naturw. Kl. Bd. 59 (zitiert nach Hammarsten. — Stokvis: Chem. Berichte 1872, S. 585.

Die dem Gallenfarbstoff als eisenfreie Blutfarbstoffderivate am nächsten stehenden Porphyrine finden sich zuweilen in geringen Mengen auch in der normalen Kaninchengalle und auch in der Menschengalle. Nach SCHUMM[1]) handelt es sich hierbei höchstwahrscheinlich um Koproporphyrin. Nach STOKVIS und NEUBAUER[2]) können bei experimenteller Sulfonalvergiftung in der Kaninchengalle Porphyrine in nicht unbeträchtlichen Mengen nachgewiesen werden. Nach subcutaner Injektion geht Hämatoporphyrin leicht in die Galle über und ist dort früher als im Harn nachweisbar (NEUBAUER). WEISS[3]) hat bei einem seiner Fälle von Porphyrinurie auch in einem Gallenstein Porphyrin gefunden.

Die *Reduktionsprodukte* des Bilirubins, die unter dem Sammelnamen der Urobilinkörper zusammengefaßt werden, sind auch nach neueren Autoren kein seltener Befund in der Galle. So fanden FISCHLER[4]) und ADLER[5]) in Übereinstimmung mit früheren Befunden von NEUBAUER[6]) und KIMURA[7]) fast regelmäßig Urobilin und Urobilinogen in der bei Operationen erhaltenen Galle. Auch die normale Hundegalle enthält regelmäßig bei ihrer operativen Gewinnung Urobilin und Urobilinogen (FISCHLER). Einen besonders hohen Urobilinogengehalt weist nach WALZEL und WELTMANN[8]) die Schweinegalle auf, dagegen ist im allgemeinen der Urobilinogengehalt der menschlichen Galle gering. Gibt man nach FISCHLER Hunden mit kompletter Gallenfistel, deren Galle durch Verhinderung des Aufleckens der Fistelgalle urobilinfrei geworden ist, durch Auflecken der Galle erneut die Möglichkeit des Galleneintrittes in den Darmkanal, so treten 1—2 Tage später in der Galle wieder Urobilin und seine Vorstufe auf. Es besteht somit auch für die Urobilinkörper ein Kreislauf, der vom Darm über das Gefäßsystem zur Leber und von ihr auf den Gallenwegen wieder zum Darme verläuft. In dem Abschnitte über die Herkunft der Gallenbestandteile wird noch näher darauf einzugehen sein, daß manche Befunde über den Urobilingehalt der Galle zugunsten einer begrenzten hepatogenen bzw. extraintestinalen Entstehung der Urobilinkörper gedeutet werden. Für eine solche Möglichkeit sprechen auch die Beobachtungen PASSINIS[9]) von dem Vorkommen der Urobilinkörper in der Gallenblase intra partum gestorbener Kinder, ohne daß Fäulnisprozesse in der Galle nachweisbar waren. EPPINGER[10]) hat gegen diese Befunde mit Recht den Einwand erhoben, daß die Mitwirkung von Bakterien hierbei nicht ohne weiteres ausgeschaltet werden könnte. Zwar wollen FISCHLER und ADLER ihre Versuche unter Wahrung aller sterilen Kautelen ausgeführt haben, doch haben MCMASTER und ELMANN eine Urobilinbildung in den Gallenwegen nur bei Anwesenheit von Bakterien in sehr exakten Untersuchungen gefunden (vgl. später). Eine andere Frage bleibt, ob die Methoden des Urobilinnachweises in bilirubinhaltigen Flüssigkeiten einwandfreie Ergebnisse liefern. Nach BARRENSCHEEN und WELTMANN[11]) treten bei der Reaktion mit alkoholischer Zinkacetatlösung und Jod fluorescierende Stoffe auf, die nicht als Urobilinkörper anzusehen sind,

[1]) SCHUMM: Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 34. Dort Literatur.
[2]) STOKVIS: 7. Niederländischer Naturforscher-Kongreß 1899, S. 378. — NEUBAUER: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 43, S. 456. 1900.
[3]) WEISS: Inaug.-Dissert. München 1922. — VEIEL u. WEISS: Kongr. f. inn. Med. 1923, S. 189.
[4]) FISCHLER: Physiologie und Pathologie der Leber. 2. Aufl. 1925, S. 215; Das Urobilin. Hab.-Schrift. Heidelberg 1906; Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 93, S. 427. 1908.
[5]) ADLER: Klin. Wochenschr. Bd. 1, S. 2506. 1922.
[6]) NEUBAUER: Kongr. f. inn. Med. Bd. 25, S. 551. Diskussionsbem. 1908.
[7]) KIMURA: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 79, S. 274. 1904.
[8]) WELTMANN u. WALZEL: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 37, S. 437. 1924.
[9]) PASSINI: Wien. klin. Wochenschr. 1922.
[10]) EPPINGER: Die hepatolienalen Erkrankungen. Berlin: Julius Springer 1920.
[11]) BARRENSCHEEN u. WELTMANN: Biochem. Zeitschr. Bd. 140, S. 273. 1923.

doch hat Adler[1]) auch ohne Jodzusatz Urobilin in der menschlichen Galle gefunden.

In weit strengerem Sinne als den Gallenfarbstoff kann man die *Gallensäuren* als spezifische Gallenbestandteile bezeichnen, da über ihre ausschließliche Bildungsstätte in der Leber keine Diskussion besteht. Von Strecker[2]) entdeckt, sind sie namentlich von Hammarsten, Wieland[3]), Windaus[4]), H. Fischer[5]), Pregl und Panzer[6]), Borsche[7]) in ihrem chemischen Aufbau erforscht worden, ohne daß eine erschöpfende Klärung ihrer Konstitution herbeigeführt worden ist. Am genauesten erforscht sind die Gallensäuren des Menschen und der Haustiere. Hier treten zwei große Gruppen hervor, die Glykocholsäuren und die Taurocholsäuren, die durch Paarung von Glykokoll bzw. Taurin mit einer Cholalsäure gekennzeichnet sind. Infolge der verschiedenartigen Struktur der freien Cholsäuren muß man auch verschiedene Varietäten der gekuppelten Gallensäuren unterscheiden.

Die Sprengung der gekuppelten Gallensäuren in ihre Paarlinge kann durch Säure- und Alkalihydrolyse bewirkt werden. Unter den hierbei frei werdenden Cholalsäuren sind vor allem die Cholsäure und die Desoxycholsäure zu nennen sowie die vorläufig nur in Rindergallensteinen und in der Rindergalle gefundene Lithocholsäure [H. Fischer, Wieland und Weyland[8])]. Dazu kommt nach den Untersuchungen von Wieland und Reverey[9]) in der menschlichen Galle die Anthropodesoxycholsäure, die mit der Desoxycholsäure isomer ist, also eine Dioxy-cholansäure darstellt und sich von der Desoxycholsäure nur durch die Stellung einer oder beider OH-Gruppen unterscheidet. Ihre Menge in der menschlichen Galle ist bedeutend. Sie steht um nicht viel hinter der Desoxycholsäure zurück, und auch diese ist im Verhältnis zur Cholsäure weit stärker an der Zusammensetzung der Menschengalle beteiligt, als dies bei der Rindergalle der Fall ist. Hier ist das Verhältnis der Desoxycholsäure zur Cholsäure etwa 1 : 8, beim Menschen dagegen 1 : 3 oder noch größer. Bemerkenswerterweise soll die Anthropodesoxycholsäure mit der Cheno-desoxycholsäure der Gänsegalle identisch sein [vgl. Windaus, Bohne und Schwarzkopf[10])]. Auch in der Hühnergalle findet sich nach Wieland und van Schoor[11]) Cheno-desoxycholsäure, daneben Oxystearinsäure, die in der Gänsegalle fehlt. Die früher als reine Gallensäure angesehene Choleinsäure ist von Wieland und Sorge[11]) als Verbindung

[1]) Adler: Biochem. Zeitschr. Bd. 144, S. 64. 1924.

[2]) Strecker: Ann. d. Chem. u. Pharmazie Bd. 65, 67 u. 70.

[3]) Wieland mit Weil, Sorge, Boersch, Stender, Weyland u. a.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 80, S. 287. 1912; Bd. 97, S. 1. 1916; Bd. 98, S. 59. 1916; Bd. 106, S. 181 u. 190. 1919; Bd. 108, S. 295 u. 306. 1919; Bd. 110, S. 123. 1920; Bd. 114, S. 167. 1921; Bd. 119, S. 77. 1922; ferner Bd. 120, 123, 130, 134, 141. — Hammarsten: Darstellung der Gallensäuren in Abderhaldens Handb. d. biol. Arbeitsmethoden T. 6, H. 1, S. 211. Zusammenfassende Literaturübersicht.

[4]) Windaus: Abbau- und Aufbauversuche im Gebiete der Sterine. Handb. d. biol. Arbeitsmethoden. Chemische Methoden Abt. I, Jg. 6, H. 1, S. 169. Dort ausführliche Literatur. — Windaus u. Neukirchen: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 52.

[5]) Fischer, H.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 73, S. 214.

[6]) Pregl: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 65, S. 167. 1910. — Panzer: Ebenda Bd. 48, S. 181. 1906; Bd. 60, S. 367. 1909.

[7]) Borsche: Chem. Berichte Bd. 57, S. 1435. 1924. Methoden der Abbau- und Aufbaustudien auf dem Gebiete der Gallensäuren. Handb. d. biol. Arbeitsmethoden Abt. I, H. 1, T. 6, S. 249. Dort ausführliche Literatur.

[8]) Fischer, H.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 73, S. 214. — Wieland u. Weyland: Ebenda Bd. 110, S. 123. 1920.

[9]) Wieland u. Reverey: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 140, S. 186. 1924.

[10]) Windaus, Bohne u. Schwarzkopf: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 140, S. 177. 1924.

[11]) Wieland und van Schoor: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 160, S. 143. 1926. — Wieland u. Sorge: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 97, S. 1. 1916.

von Desoxycholsäure mit einem Molekül Stearinsäure, Palmitin- oder Ölsäure erkannt worden. Alle Gallensäuren gehen auf einen gemeinsamen Stammkohlenwasserstoff $C_{24}H_{42}$ zurück, den WIELAND als Cholan bezeichnet hat. Sie enthalten sämtlich eine COOH-Gruppe, sind also einbasische Säuren, ferner finden sich in ihnen primäre und sekundäre Alkoholgruppen. Nach ihrer Bruttoformel ordnen sie sich in folgender Weise:

Lithocholsäure $C_{24}H_{40}O_3 = C_{23}H_{38}(OH)COOH$,
Desoxycholsäure $C_{24}H_{40}O_4 = C_{23}H_{37}(OH)_2COOH$,
Cholsäure $C_{24}H_{40}O_5 = C_{23}H_{36}(OH)_3COOH$.

Die zugehörige Stammsäure $C_{24}H_{40}O_2 = C_{23}H_{39}COOH$ hat WIELAND als Cholansäure bezeichnet, so daß man von ihr ausgehend die Lithocholsäure auch Monooxycholansäure, die Desoxycholsäure auch Dioxycholansäure und die Cholsäure auch Trioxycholansäure nennen kann. Diese Beziehungen der Gallensäuren zu ihren Stammkomplexen gewinnen durch die Untersuchungen von WINDAUS weitergehende Bedeutung, der über die Oxydation des Cholesterins bzw. seine Stammkohlenwasserstoffe Cholestan und Pseudocholestan zur Cholansäure, der Stammsäure der Gallensäuren, gelangte. Damit sind wenigstens in chemischer Hinsicht die Verwandtschaftsbeziehungen zwischen Gallensäuren und Cholesterin bewiesen [vgl. auch die Darstellung von SCHMITZ[1]) über die Beziehungen zwischen Sterinen und Gallensäuren sowie das Referat THANNHAUSERS[2])]. Es ist bisher nicht gelungen, diese nahen Beziehungen zwischen Gallensäuren und Cholesterin auch im Experiment zu erfassen: Weder wird durch Cholesterinzufuhr [GOODMANN[3]), FOSTER, HOOPER und WHIPPLE[4]), THANNHAUSER[5])] noch im Anschluß an gesteigerten Blutuntergang mit sekundärer Cholesterinausschwemmung durch die Galle [WISLICKI[6])] die Gallensäurenausfuhr erhöht, noch bestehen im Gegensatz zu BETH[7]) irgendwelche feststellbare Abhängigkeiten zwischen Cholesterin- und Gallensäureausfuhr durch die Galle [ROSENTHAL und v. FALKENHAUSEN[8])]. Die Gallensäurenausscheidung verläuft völlig unabhängig von dem endogenen und exogenen Angebot an Sterinen [THANNHAUSER[8])].

Einen ganz anderen Typ von Gallensäuren stellen die von HAMMARSTEN[9]) in der Haifischgalle gefundenen Scymnolschwefelsäuren dar, welche als Spaltungsprodukte statt Aminosäuren Schwefelsäure und eine N- und S-freie Substanz, das Scymnol liefern, welches die typischen Gallensäurenreaktionen gibt.

Am genauesten unter den Varietäten der Gallensäuren ist die Verteilung der Cholsäurepaarlinge bei den verschiedenen Tieren verfolgt worden. Während die Taurocholsäure in jeder Galle angetroffen wird, fehlt die Glykocholsäure in der Galle der Carnivoren ganz oder fast völlig. So ist z. B. auch in der Galle des Hundes nur Taurocholsäure vorhanden. Die Taurodesoxycholsäure (früher Taurocholeinsäure) ist in der Hunde- und Rindergalle nachgewiesen worden [HAMMARSTEN[10]), GULBRING[11])], die Glykodesoxycholsäure (Glykocholeinsäure) ist aus Rindergalle, Menschengalle und aus der Galle des Moschusochsen isoliert

[1]) SCHMITZ, Dieses Handbuch, Cholesterin und Sterinverbindungen (auch Beziehungen zu den Gallensäuren). Bd. V. (B. VI. 2. g).
[2]) THANNHAUSER: Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1925.
[3]) GOODMANN: Hofmeisters Beitr. Bd. 9, S. 91. 1907.
[4]) FOSTER, HOOPER u. WHIPPLE: Journ. of biol. chem. Bd. 38, S. 393 u. 421. 1919.
[5]) THANNHAUSER: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 141, S. 290. 1923.
[6]) WISLICKI: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 112, S. 122. 1926.
[7]) BETH: Wien. Arch. f. klin. Med. Bd. 2, S. 563. 1921.
[8]) ROSENTHAL u. v. FALKENHAUSEN: Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 32. — THANNHAUSER, Klin. Wochenschr. 1926. Nr. 50.
[9]) HAMMARSTEN: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 24, S. 322.
[10]) HAMMARSTEN: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 43, S. 109.
[11]) GULBRING: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 45, S. 448.

worden [Hammarsten, Wahlgreen [1])]. Die Hyoglykocholsäure des Schweines, die Phokotaurocholsäure in der Galle des Walrosses und des Seehundes[2]) sind bisher wenig studiert und zeigen gewisse Besonderheiten gegenüber Lösungs- und Fällungsmitteln (Hammarsten).

In der früher als rein angesehenen Choleinsäure, die jetzt als unreines Verbindungsprodukt zwischen Desoxycholsäure und Fettsäuren erkannt ist, kommt ein für die Resorption und für die Konkrementbildung wichtiges Prinzip zum Ausdruck [Choleinsäureprinzip von Wieland und Sorge[3])]. Durch Additivverbindungen mit Desoxycholsäure werden wasserunlösliche Stoffe wie Fettsäuren und Cholesterin in eine wasserlösliche, leichter resorbierbare Form übergeführt; daher kann auch von dem Desoxycholsäuregehalt der Galle das kolloidale Lösungsvermögen des Gallencholesterins maßgebend beeinflußt werden. Dementsprechend werden nach Rosin[3]) Cholesterinsteine und Cholesterinpigmentsteine durch desoxycholsaures Natron weit stärker in vitro wieder zur Lösung gebracht als durch andere Gallensäuren.

Die gekuppelten Gallensäuren treten in der Galle als Alkalisalze auf, überwiegend als Natriumverbindungen. Leicht löslich in Wasser und Alkohol, werden sie durch Äther ausgefällt, worauf ein oft krystallinischer Niederschlag erhalten werden kann (Plattners krystallisierte Galle). Ihre synthetische Darstellung aus ihren Bausteinen ist Bondi und Müller[4]), Wieland und Stender[5]) gelungen.

Unter den übrigen charakteristischen konstanten Gallenbestandteilen ragt das *Cholesterin* hervor, das jedoch im Hinblick auf sein ubiquitäres Vorkommen nicht als gallenspezifische Substanz gelten kann. Vieles spricht im Sinne Aschoffs dafür, daß das Gallencholesterin durch die Leber als Schlacke aus dem Blute ausgeschieden wird, und daß es sich zum Teil vom Cholesterin der zerfallenen roten Blutkörperchen ableitet. Hierfür sprechen auch die allerdings nicht eindeutigen Befunde Kusumotos[6]), daß beim Hunde durch Toluylendiamin eine beträchtliche Steigerung des Gallencholesterins hervorgerufen wird. Andererseits besteht kein Parallelismus zwischen Gallenfarbstoffausscheidung und Cholesterinausfuhr durch die Galle. Zum Teil dürfte das Gallencholesterin auch einem lokalen Zerfall der Gallengangsepithelien seinen Ursprung verdanken (Naunyn). Ob eine Abhängigkeit der Cholesterinausfuhr durch die Galle von der Art der Nahrung besteht, ist noch nicht endgültig entschieden. Den negativen älteren Befunden von Jankau[7]), Thomas[8]) u. a. stehen die Ergebnisse von Goodmann[9]), Mac Master[10]) gegenüber, wonach der Cholesteringehalt der Galle nach eiweißreicher Kost und besonders nach Zufuhr von Blutkörperchenbrei bei Gallenfistelhunden ansteigt. Da jedoch der Cholesteringehalt der Galle auch nach cholesterinarmen Zulagen wie Knochenpulver ansteigt, so ist es sehr fraglich, ob nicht die Cholesterinausscheidung von sekretorischen Vorgängen abhängt, ohne daß hierbei der Cholesteringehalt der Nahrung von entscheidender Bedeutung ist.

[1]) Hammarsten: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 43, S. 109. — Wahlgreen: Ebenda Bd. 36, S. 556.

[2]) Hammarsten: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 61, S. 454. 1909; Bd. 68, S. 109. 1910.

[3]) Wieland u. Sorge: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 97, S. 1. 1916. — Rosin: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 124, S. 282. 1923.

[4]) Bondi u. Müller: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 47, S. 499. — Rosin: Ebenda Bd. 124, S. 282. 1923.

[5]) Wieland u. Stender: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 106, S. 181.

[6]) Kusumoto: Biochem. Zeitschr. Bd. 13, S. 354. 1908.

[7]) Jankau: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 29. 1891.

[8]) Thomas: Inaug.-Dissert. Straßburg 1890.

[9]) Goodmann: Hofmeisters Beitr. Bd. 9, S. 91. 1907.

[10]) Mac Master: Journ. of exp. med. Bd. 40, Nr. 1, S. 25. 1924.

In den letzten Monaten der Schwangerschaft sinkt nach den experimentellen Befunden von Bacmeister und Havers[1]) die Cholesterinausscheidung in der Galle stark ab, um nach der Geburt wieder stark anzusteigen. Die Autoren bringen diese Befunde in engen Zusammenhang mit der Schwangerschaftshypercholesterinämie, die infolge verringerter Cholesterinelimination durch die Schwangerschaftsleber zustande kommen soll. Nach Weltmann und Biach[2]) hängt die Cholesterinarmut der Herbivorengalle mit einer konstitutionellen Insuffizienz der Leber, das Cholesterin auszuscheiden, wesentlich zusammen. Daher häuft sich beim Pflanzenfresser künstlich zugeführtes Cholesterin im Serum an, während bei Fleischfressern infolge rascher Cholesterinausscheidung durch die Galle die Hypercholesterinämie rasch wieder abklingt [vgl. hierzu die Kritik Lichtwitz[3]) sowie die Arbeiten von Rothschild, Versé]. Ein ähnliches gegensätzliches Verhalten zwischen dem Cholesteringehalte des Blutes und der Galle wie bei der Gravidität zeigt sich auch nach Splenektomie [Eppinger[4]), Soper[5]), Rosenthal und Holzer[6])]. Nach chronisch lipoidarmer Ernährung sinkt nach Stepp[7]) der Cholesteringehalt der Galle beträchtlich ab, ebenso im Hunger [Mc Master[8])].

Neben dem Cholesterin enthält die Galle noch *Lipoide* von verschiedener Phosphatidstruktur. Sie sind bisher wenig studiert worden. Das vorliegende Analysenmaterial ist von Hammarsten zusammengestellt worden[9]). Von anderen in der Galle vorkommenden Bestandteilen sind zu nennen: Fettsäuren, wie Stearin-, Olein- und Myristinsäure [Lassar-Cohn[9])], Ätherschwefelsäuren, gepaarte Glykuronsäuren, ein diastatisches Enzym, ein cholesterinesterspaltendes Ferment [Thannhauser[10])], Oxydasen und Katalasen. Nach Fischler enthält die Galle von Gallenfisteltieren unter normalen Bedingungen nie tryptische Fermente, doch sollen bei schwerer Phosphorvergiftung tryptische Fermente in der Galle auftreten können. Der Gehalt der Galle an Harnstoff ist normalerweise bei Mensch, Hund und Rind gering. Selbst nach Nephrektomie soll gemäß Fitz und Aldrich[11]) der Harnstoffgehalt der Galle nicht in dem Maße ansteigen, daß etwa die Leber als nennenswertes kompensatorisches Eliminationsorgan in Betracht zu ziehen ist. Nach Hammarsten[12]) ist in der Galle von Haifischen und Rochen Harnstoff in so großer Menge vorhanden, daß er geradezu einen der Hauptbestandteile der Galle darstellt. Über den Harnsäuregehalt der Galle gehen die Anschauungen vorläufig noch diametral auseinander [Brugsch und Rother, Harpuder[13])].

Von *Mineralbestandteilen* finden sich außer dem Alkali der Gallensäuren Chlornatrium, Chlorkalium, Calcium- und Magnesiumphosphat. Eisen hauptsächlich als Eisenphosphat. Nach Kroek und Gundermann[14]) bleibt selbst unter

[1]) Bacmeister u. Havers: Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 8.

[2]) Weltmann u. Biach: Zeitschr. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 14, S. 367. 1913.

[3]) Lichtwitz: Über die Bildung der Harn- und Gallensteine. Julius Springer 1914. Dort ausführliche Literatur. — Rothschild: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 60. 1915. — Versé: Ebenda Bd. 52.

[4]) Eppinger, King u. Medak: Biochem. Zeitschr. Bd. 59, S. 419. 1914. — Hepatolienale Erkrankungen S. 101.

[5]) Soper: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 60, S. 232. 1915.

[6]) Rosenthal u. Holzer: Biochem. Zeitschr. Bd. 108, S. 220. 1920.

[7]) Stepp: Zeitschr. f. Biol. Bd. 69, H. 10/11. 1920.

[8]) Mc Master: Journ. of exp. med. Bd. 40, S. 95. 1924.

[9]) Lassar-Cohn: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 17, S. 67. — Hammarsten, Ergebnisse der Physiologie 1905.

[10]) Thannhauser: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 141, S. 290. 1923.

[11]) Fitz u. Aldrich: Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 79, Nr. 26, S. 2129. 1922.

[12]) Hammarsten: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 24, S. 322.

[13]) Brugsch u. Rother: Klin. Wochenschr. 1922, S. 1495 u. 1729. - Harpuder: Klin. Wochenschr. 1923, S. 436.

[14]) Kroek: Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. 128, S. 18. 1923. -- Gundermann: Ebenda Bd. 128, S. 1. 1923.

pathologischen Bedingungen der Kochsalzgehalt der Galle auffällig konstant und zeigt keine Abhängigkeiten von dem Kochsalzgehalt der Nahrung. Von Grunnermann[1]) sind Eisen, Aluminium und Silicium in Gallensteinen gefunden worden. Die Menge des in der Galle ausgeschiedenen Eisens unterliegt großen Schwankungen. Im Gegensatz zu Novi, Kunkel lehnen Hamburger, Gottlieb und Anselm[2]) eine erheblichere Eisenausscheidung durch die Galle nach Eisenzufuhr ab. Der Eisengehalt der Galle gestattet daher auch keine Rückschlüsse auf die Intensität der Blutmauserung [Young, Kunkel[3])], da höchstens $^1/_6$—$^1/_7$ der Eisenmenge in der Galle erscheint, die der Zahl der untergegangenen Erythrocyten entsprechen dürfte. Es müssen somit die bei der Spaltung des Hämatinmoleküls frei werdenden Fe-Mengen im Körper großenteils eingespart werden. Ebenso haben Minkowski und Baserin[4]), Brugsch und Irger[5]) gefunden, daß die Vermehrung des Gallenfarbstoffes bei AsH_3- und Toluylendiaminvergiftung nicht mit einer entsprechenden Fe-Vermehrung in der Galle einhergeht. Brugsch und Irger messen einer Störung der Fe-Ausscheidung durch die Galle eine erhebliche Bedeutung für die Pathogenese der Hämosiderose bei.

Der Kalkgehalt der Galle erfährt nach Dittrich und Drury[6]) selbst nach intravenöser Ca-Zufuhr keine wesentliche Steigerung, so daß die Galle als Ausscheidungsweg für den Kalk nicht in erheblicherem Umfange in Betracht kommt. Nach Aschoff und Bacmeister tritt bei entzündlichen Erkrankungen der Gallenwege infolge der reichlicheren Exsudation eine erhebliche Ca-Vermehrung in der Galle ein. Nach Lichtwitz und Bock[7]) nimmt der lösliche Kalk auch bei cholangitischen Prozessen an sich nicht zu, doch sind öfters mit solchen Gallen entleerte Schleimgerinnsel durch Bilirubinkalk so verkrustet, daß die Konzentration des Kalkes in der gesamten, stark schleimhaltigen Galle 4—5 mal höher sein kann als in der normalen Galle.

Von *Gasen* findet sich entsprechend den p_H-Werten der Galle Kohlensäure in wechselnden Mengen absorbiert, daneben sind nur Spuren von O und N vorhanden.

Über die *Reaktion der Galle* und insbesondere ihre *Wasserstoffionenkonzentration* liegen sehr eingehende neuere Untersuchungen von Neilson und Meyer[8]) vor. Beim Kaninchen ist die Ductus-hepaticus-Galle alkalisch gegen Lackmus, häufig sogar gegen Phenolphthalein. Ihr p_H liegt bei 7,4—7,7. Die Messung muß sofort nach der Entnahme aus dem Körper durchgeführt werden, da beim Stehen an der Luft der Wasserstoffexponent bis auf 9,2 steigen kann. Diese Reaktionsänderung kommt durch Entweichen von Kohlensäure und Adsorption von Ammoniak zustande. Der p_H der Blasengalle des Kaninchens beträgt durchschnittlich etwa 7,2. Hunger, saure Stoffwechselprodukte liefernde Diät, Salzsäurezufuhr treibt die Wasserstoffionenkonzentration der Galle in die Höhe, Injektion von Natriumbicarbonat erniedrigt sie. p_H der frischen Meerschweinchengalle beträgt 7,5, beim Stehen rasche Herabsetzung der Wasserstoffzahl. Frische Gallenblasengalle von Rind, Schaf und Schwein hat ihr p_H bei 7,0—7,5, nach Erhitzen oder längerem Stehen bei 8,4. Die in einem Falle durch Fistel gewonnene Galle vom

[1]) Grunnermann: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 111, S. 32.

[2]) Novi: Arch. f. Tierheilk. Bd. 9. 1883. — Kunkel: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 14, S. 353. 1877. — Hamburger: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 2, S. 191; Bd. 4, S. 248. — Gottlieb: Ebenda Bd. 15, S. 371. — Anselm: Inaug.-Dissert. Dorpat 1891.

[3]) Young: Journ. of anat. and physiol. Bd. 5, S. 158. — Kunkel: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 14, S. 353. 1877.

[4]) Minkowski u. Baserin: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 23, S. 145.

[5]) Brugsch u. Irger: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 43, S. 710. 1924; Bd. 38, S. 362. 1923.

[6]) Dietrich: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 41, S. 355. 1924. — Drury: Journ. of exp. med. Bd. 40, Nr. 6, S. 797. 1924.

[7]) Lichtwitz u. Bock: Dtsch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 41, S. 1215.

[8]) Neilson u. Meyer: Journ. of infect. dis. Bd. 28, Nr. 5, S. 510. 1921. — Tschopp: Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 36. Ergänzungsheft S. 123. 1925.

Menschen reagierte schwach alkalisch auf Lackmus, schwach sauer auf Phenolphthalein, $p_H = 8{,}0$, nach längerem Stehen 8,6. In der gleichen Arbeit finden sich auch weitere Angaben über die p_H-Werte pathologisch veränderter Gallen. Brugsch und Horster[1]) [vgl. auch Tschopp[1])] fanden beim Gallenfistelhunde die p_H-Werte zwischen 7,4—7,98. Unter dem Einfluß von Atophan zeigte sich eine Zunahme der Alkalität der Galle, nachweisbar in einem Anstieg von p_H bis auf 8,3.

Die Galle als *Wachstumsmilieu für Bakterien* ist mit modernen physikalisch-chemischen Methoden neuerdings von Schönholz und Meyer[2]), Neilson und Meyer[3]) eingehend studiert worden [vgl. auch van der Reis[3]) Huntemüller[4]), Gundermann, Aschoff[5]].

Entsprechend den exkretorischen Leistungen der Leber finden sich auch in der Galle als inkonstante Bestandteile Medikamente, Farbstoffe, Gifte, Bakterien, deren der Körper sich auch durch Ausscheidung in die Gallenwege zu entledigen versucht und deren Gallenfähigkeit zu therapeutischen und diagnostischen Zwecken (Chromocholoskopie) herangezogen worden ist. Bromkali, Menthol, Jodkali, salicylsaure Salze, Methylenblau, Indigcarmin, Tetraphenolchlor- und Bromphthalein, Fuchsin, Krystallviolett, Bengalrot, Trypaflavin, Atophan u. a. gehen in die Galle über. Auch Äthyl- und Amylalkohol können nach oraler Zufuhr großer Mengen in der Galle erscheinen [Brauer[6])]. Über Albuminocholie, Glykocholie, Hämoglobinocholie usw. vgl. den Abschnitt: Die Galle bei Krankheitszuständen.

II. Die quantitative Zusammensetzung der Galle.

Um einen Überblick über die Schwankungen der quantitativen Zusammensetzung der Galle zu geben, seien die Standardanalysen von Hammarsten[7]) zusammen mit den sehr sorgfältigen Zahlen von Oerum[8]) und den von Tigerstedt[9]) zusammengestellten Werten tabellarisch wiedergegeben.

1000 ccm Menschengalle enthalten:

Bestandteile der Galle	Lebergalle							Blasengalle		
	Hammarsten			Oerum			Tigerstedt	Hammarsten		Tigerstedt
Wasser	974,80	964,74	974,60	974,76	980,67	978,44	965—988	829,68	839,80	823—898
Feste Stoffe . .	25,20	35,26	25,40	25,24	19,33	21,56	12—35	170,32	160,20	102—177
Mucin und Farbstoffe	5,29	4,29	5,15	2,23	6,17	—	1—5	41,91	44,37	13—25
Gallensaure Alkalien	9,31	18,24	9,04	10,54	3,56	11,79	2—18	96,97	87,23	30—68
Taurocholat . .	3,03	2,08	2,18	2,33	1,38	1,88	0,5—3	27,40	19,34	9—19
Glykocholat . .	6,28	16,16	6,86	8,21	2,18	9,91	2—16	69,57	67,89	21—49
Cholesterin . .	0,63	1,60	1,50	—	—	—	0,5—1,6	9,86	8,70	3—4
Lecithin	0,22	0,57	0,65	—	—	—	0,05—1,3	2,23	1,41	4—12
Fett		0,96	0,61	—	—	—	0,1—1,0	1,9	6,5	
Fettsäuren aus Seifen	1,23	1,36	1,01	—	—	—	0,2—1,4	11,17	10,58	8—16
Lösliche Salze .	8,07	6,76	7,25	6,63	6,43	—	7—9	2,88	3,02	—
Unlösliche Salze	0,25	0,49	0,21	0,37	0,34	—	0,3—0,5	2,22	2,36	—

[1]) Brugsch u. Horster: Med. Klinik 1924, Nr. 20. — Tschopp, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 36, Ergänzungsheft S. 123. 1925.

[2]) Schönholz u. Meyer: Journ. of infect. dis. Bd. 28, Nr. 5, S. 588. 1921.

[3]) Neilson u. Meyer: Ebenda Bd. 28, Nr. 5, S. 510. 1921. — van der Reis: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 86, S. 337. 1921.

[4]) Huntemüller: Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 9.

[5]) Gundermann: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1926, S. 39. — Aschoff: Dtsch. med. Wochenschr. 1926. Nr. 42.

[6]) Brauer: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 40, S. 182.

[7]) Hammarsten: Lehrbuch der physiol. Chemie. 1922, S. 349.

[8]) Oerum: Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 16, S. 273. 1904.

[9]) Tigerstedt: Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Leipzig: S. Hirzel.

Andere Analysen von Brand[1]) und v. Zeynek[2]) fügen sich in die in der Tabelle wiedergegebenen Schwankungsbreiten gut ein. Von Baginsky und Sommerfeld[3]), Heptner[4]) liegen Analysen der kindlichen Blasengalle vor. Sie weichen nur in ihrem Gallensäurengehalt ab, der in der kindlichen Blasengalle erheblich geringer als beim Erwachsenen zu sein scheint, wenn nicht die Befunde durch die tödliche Grundkrankheit beeinflußt sind.

Die tägliche Gallenmenge des Menschen beträgt bei komplettem Choledochusverschluß und Gallenfistel ca. 800—1000 ccm[5]).

Der Gehalt der menschlichen Fistelgalle an festen Stoffen kann, wie Brand hervorhebt, auch über die Hammarstenschen Maximalwerte hinausgehen (bis über $40^0/_{00}$ und mehr), wenn gleichzeitig noch reichlich Galle nach dem Darm abläuft und damit auch Gelegenheit zur ergiebigen Resorption von Gallenbestandteilen gegeben ist.

Der *Gefrierpunkt* der Menschengalle liegt wie der des Blutes zwischen 0,54 bis 0,63 [Brand, Strauss[6])]. Diese relative Konstanz des osmotischen Druckes wird dadurch bewirkt, daß bei stärkerem Gehalt der Galle an organischen Substanzen die Konzentration an anorganischen Salzen entsprechend absinken soll [vgl. auch Tschopp[6])].

Nach Noel Paton[7]) beträgt der Gehalt der menschlichen Galle an Bilirubin 2,1 g pro die. Auch Brugsch und Retzlaff[8]) berechnen die tägliche Gallenfarbstoffausscheidung ungefähr ebenso hoch. Demgegenüber schätzt Tigerstedt[9]) die vom gesunden Menschen in 24 Stunden ausgeschiedene Gallenfarbstoffmenge auf 0,5 g. Nach Eppinger[10]) dürften die Werte von Noel Paton, Brugsch und Retzlaff viel zu hoch sein. Er fand bei drei anscheinend kompletten Gallenfisteln zweimal eine tägliche Gallenfarbstoffausscheidung von 0,3—0,37 g, in einem Falle noch niedrigere Werte zwischen 0,135—0,192 g Bilirubin pro Tag. Eppinger berechnet als Normalwerte der täglichen Bilirubinausscheidung 5—7 mg Bilirubin pro kg Mensch. Nach den Analysen Stadelmanns[11]) am Hunde enthält die Hundegalle im Mittel 0,6—0,7 pro Mill. Bilirubin. Er fand als 24 stündigen Durchschnittswert bei einem 16—17 kg schweren Hunde 0,164 g Bilirubin (spektrophotometrisch bestimmt); Hunde von 20—30 kg scheiden nach seiner und Vossiuss[11]) Erfahrung auch wesentlich geringere Tagesmengen um einen Mittelwert von 0,14 g Bilirubin aus. Dies würde pro kg Hund 10—4,7 mg entsprechen. Dies sind Werte, die auch mit den Analysen von Gorodecki[12]) (7 mg), Nissen[12]) (6,1 mg), Müller[12]) (6,6 mg) und Mandelstamm[12]) (5,3 mg) übereinstimmen. Auch Whipple und Hooper[13]), welche den Einfluß verschiedener Ernährung auf die Gallenfarbstoffausscheidung beim Fistelhund untersuchten, fanden umgerechnet auf 24 Stunden 8 mg Bilirubin pro kg Hund.

Für den Bilirubingehalt der Leichenblasengalle liegen die Normalwerte zwischen 100—258 Einheiten (nach Hijmans van den Bergh), bei pleiochromen

[1]) Brand: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 90, S. 491. 1902.
[2]) v. Zeynek: Wien. klin. Wochenschr. 1899.
[3]) Baginsky u. Sommerfeld: Verhandl. d. physiol. Gesellsch. zu Berlin 1894/95.
[4]) Heptner: Malys Jahresber. Bd. 30.
[5]) Vgl. hierzu Eppinger, Gallenabsonderung und Gallenableitung. Dieses Handbuch, diesen Band.
[6]) Strauss: Berl. klin. Wochenschr. 1903. S. 261. — Tschopp: Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 36. Ergänzungsheft S. 123. 1925.
[7]) Noel Paton: Zitiert nach Eppinger S. 71.
[8]) Brugsch u. Retzlaff: Zeitschr. f. exp. Pathol. Bd. 9, S. 508. 1912.
[9]) Tigerstedt: Zitiert nach Eppinger S. 71.
[10]) Eppinger: Die hepatolienalen Erkrankungen. S. 71. Berlin: Julius Springer 1920.
[11]) Stadelmann: Der Ikterus. Stuttgart 1891.
[12]) Zitiert nach Stadelmann S. 73.
[13]) Whipple u. Hooper: Journ. of physiol. Bd. 40, S. 379. 1916 u. Bd. 43 u. 43.

Gallen bis etwa zu 800 Einheiten. Dies würde einer Konzentration von 0,05 bis 0,125 g-% in der normalen Leichengalle, von 0,4 g-% in der besonders farbstoffreichen Galle entsprechen [LEPEHNE[1])]. In der Blasengalle Neugeborener bzw. menschlicher Frühgeburten liegen die prozentualen Bilirubinwerte zwischen 5,5—30 Einheiten oder 0,027—0,15 mg-%. Diese Resultate entsprechen der besonders von YLLPÖ betonten Anschauung, daß die Gallenfarbstoffbildung während des Fetallebens sehr gering ist[2]).

Die Schwankungen der Gallensäurenkonzentrationen in der menschlichen Galle sind aus den angeführten tabellarischen Zusammenstellungen ersichtlich. Sie erklären sich leicht daraus, daß die menschliche Fistelgalle in den ersten Tagen nach Anlegung der Choledochusdrainage infolge der Schädigung des Leberparenchyms noch arm an Gallensäuren sein kann und daß mit der Erholung des Leberparenchyms auch die Gallensäurenausfuhr in der Galle rasch anzusteigen beginnt [v. CZYLHARZ, FUCHS und v. FÜRTH[3]), ROSENTHAL, v. FALKENHAUSEN und FREUND[4]).] HERZFELD und HAEMMERLI[4]) berechnen auf Grund colorimetrischer Bestimmungen die tägliche Gallensäureausscheidung beim Menschen auf ca. 6 g.

Beim Gallenfistelhund beträgt der Gallensäuregehalt der Galle innerhalb von 10 Stunden nach CHABROL und BENARD[5]), FOSTER, HOOPER und WHIPPLE[6]), WISLICKI[7]) 1—1,5 g, wobei die absoluten Gallensäuremengen eine weitgehende Unabhängigkeit von den Schwankungen der Gallenmenge zeigen. Wie FOSTER, HOOPER und WHIPPLE betonen, bleiben nur dann, wenn den Tieren Nachtruhe gewährt wird und sie nicht 24 Stunden hintereinander im Versuch gehalten werden, Störungen im Allgemeinbefinden der Tiere aus, die das Versuchsresultat beeinflussen können. Über die relativen Mengenverhältnisse der beiden Gallensäuren in der Menschengalle orientieren die in der obigen Tabelle wiedergegebenen Zahlen, d. h. die Glykocholsäure überwiegt hier zumeist erheblich über die Taurocholsäure. Jedoch kann in den ersten Tagen nach Anlegung der Choledochusdrainage bei noch niedriger Konzentration der Gallensäuren die Taurocholsäure erheblich über die Glykocholsäure überwiegen, erst mit fortschreitender Gallensekretion kommt auch die Glykocholsäureausscheidung in der typischen Proportion in Gang (ROSENTHAL, v. FALKENHAUSEN und FREUND[4]). Für die Rindergalle lassen sich keine Gesetzmäßigkeiten aufstellen, es überwiegt bald die Glykocholsäure, bald auch die Taurocholsäure, manchmal findet sich in ihr ausschließlich Glykocholsäure [vgl. auch SCHMIDT und DART[8])]. In der Kaninchengalle ist die Glykocholsäure stark vorherrschend, die Schweinegalle enthält fast ausschließlich Gallensäuren vom Typus der Glykocholsäure. In der Galle der Carnivoren, ferner der Schafe, Ziegen, Vögel und Fische ist die Taurocholsäure vorherrschend.

Die Zusammensetzung der Galle von Polartieren gibt HAMMARSTEN[9]) folgendermaßen an:

Taurocholate	77,09%	Phosphatide	5,26%
Glykocholate und Seifen	11,13%	Cholesterin und Fett	5,52%

[1]) LEPEHNE: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 137, S. 78. 1921.
[2]) YLLPÖ: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 9, S. 208. 1913.
[3]) CZYLHARZ, FUCHS u. v. FÜRTH: Biochem. Zeitschr. Bd. 49, S. 120. 1913.
[4]) ROSENTHAL, v. FALKENHAUSEN u. FREUND: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 111, S. 170. 1926. — HERZFELD und HAEMMERLI, Schweiz. med. Wochenschr. 1925, Nr. 7.
[5]) CHABROL u. BENARD: Gaz. des hôp. civ. et milit. Bd. 94, Nr. 28. 1921.
[6]) FOSTER, HOOPER u. WHIPPLE: Journ. of biol. chem. Bd. 38, S. 353. 1919.
[7]) WISLICKI: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 112, S. 122. 1926.
[8]) SCHMIDT u. DART: Journ. of biol. chem. Bd. 45, S. 415. 1921.
[9]) HAMMARSTEN: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 61, S. 454. 1909.

Von Smyth und Whipple[1]) liegen eine Reihe eingehender quantitativer Arbeiten über die den Gallensäurestoffwechsel beherrschenden Faktoren vor. Unter dem Einflusse von Bakterien werden nach Exner und Heirowsky[2]), Licht[3]) u. a. die Gallensäuren zu bisher unbekannten Abbauprodukten weiter zersetzt. Nach den Untersuchungen von Licht bleibt hierbei die Bindung zwischen den Aminosäuren und den Abbauderivaten der Cholsäure bestehen.

Der Cholesteringehalt der menschlichen Fistelgalle beträgt nach Brand und v. Fürth[4]) zwischen 0,024—0,16%, nach Stepp[5]) 0,04—0,08%. Unmittelbar nach Anlegung der Choledochusdrainage kann starke Cholesterinarmut der Galle bestehen [Bacmeister[6]), Stepp[5])]. Die Cholesterinwerte der Blasengalle sind entsprechend den unübersehbaren Eindickungsvorgängen und den bestehenden pathologischen Zuständen am Gallensystem schwankend und wenig verwertbar. Peirce findet einen Mittelwert von 0,273%[7]), Stepp Werte zwischen 0,06—1,068% [Literaturübersicht auch bei Lichtwitz[8])]. In der unfiltrierten Galle ist entsprechend dem beigemengten Zelldetritus der Cholesteringehalt höher als in der filtrierten Galle [Doyon und Dufourt[9])]. Nach Splenektomie kann der Cholesteringehalt der Galle auf Spuren absinken [Eppinger[10])]. Peirce[7]) und Mc Nee[11]) fanden in einzelnen Fällen wägbare Mengen von Cholesterinester in der menschlichen Galle. Nach Bacmeister und Havers sind in der Fistelgalle des Hundes nicht unbeträchtliche Mengen von verestertem Cholesterin vorhanden. Nach Wackers[12]) sehr exakten Analysen ist in der menschlichen Galle hauptsächlich nur freies Cholesterin vorhanden.

Während Kunkel[13]) mit nicht zuverlässiger Methode den Fe-Gehalt der Hundegalle bis 6 mg-% berechnet, beträgt die tägliche Fe-Ausscheidung durch die Galle bei einem mit ca. 300—500 g Fleisch gefütterten Hunde nach Hamburger[14]) 0,6—0,9 mg Fe, bei einem Fe-Äquivalent der Nahrung von 15—25 mg Fe; die Ausscheidung im Harn betrug gleichzeitig 3,2—3,6 mg Fe. Hiernach befördert die Galle weit weniger Eisen nach außen als der Harn. Weniger als der 3. Teil von dem mit dem Fleisch aufgenommenen Eisen nimmt somit den Weg durch die Galle und Harn. Bei Injektion von Fe-Salzen beteiligt sich nach Gottlieb[15]) die Galle nicht in merkbarer Weise an der Fe-Ausscheidung. Gottlieb berechnet den Eisengehalt der Hundegalle auf 0,575—0,912 mg pro 100 ccm Galle. Brugsch und Irger[16]) sind in neueren Untersuchungen allerdings zu hiervon abweichenden Ergebnissen gelangt. Die von ihnen in der Hundegalle aufgefundenen Eisenwerte betragen 2—4 mg-% Eisen sowohl im Hunger wie bei voller

[1]) Smyth u. Whipple: Journ. of biol. chem. Bd. 59, S. 623. 1924.
[2]) Exner u. Heirowsky: Arch. f. klin. Chir. Bd. 86. 1908.
[3]) Licht: Biochem. Zeitschr. Bd. 153, S. 159. 1924.
[4]) Brand: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 90, S. 491. 1902. — v. Fürth: Biochem. Zeitschr. Bd. 49, S. 120.
[5]) Stepp: Med. Klinik 1919, Nr. 2.
[6]) Bacmeister: Biochem. Zeitschr. Bd. 26, S. 233. 1910.
[7]) Peirce: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 106, S. 337. 1912.
[8]) Lichtwitz: Über die Bildung der Harn- und Gallensteine. Berlin 1914. Julius Springer.
[9]) Doyon u. Dufour: Arch. de physiol. Bd. 5.
[10]) Eppinger: Die hepatolienalen Erkrankungen. S. 101. Julius Springer. 1920.
[11]) Mc Nee: Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 21.
[12]) Wacker: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 80, S. 383. 1912.
[13]) Kunkel: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 14, S. 353. 1877.
[14]) Hamburger: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 4, S. 248. 1880.
[15]) Gottlieb: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 15, S. 371.
[16]) Brugsch u. Irger: Zeitschr. f. exp. Med. Bd. 38, H. 4/6. 1923; Bd. 43, H. 5/6. 1924; Bd. 50, H. 5/6. 1926. — Irger: Biochem. Zeitschr. Bd. 169, S. 417. 1926.

Ernährung und 0,3—0,4 mg pro Kilogramm Körpergewicht des Hundes. Intravenöse Injektion von Eisenmengen, die nicht mehr als 1 mg pro Kilogramm des Tieres betrugen, führte zu vermehrter Eisenausscheidung durch die Galle, die etwa ein Drittel des intravenös zugeführten Eisens innerhalb 24 Stunden zur Ausscheidung bringt. Das Ausscheidungsverhältnis des Eisens in der Galle zum Harn soll hierbei etwa 4—8 : 1 betragen. Per os verabreichtes Eisen soll keine Mehrausscheidung durch die Galle bedingen, dagegen manchmal eine geringfügige Mehrausscheidung des Eisens durch den Harn. Nach diesen Untersuchungen wäre mithin der Galle als Ausscheidungsflüssigkeit im Gegensatz zu den älteren Untersuchungen eine erheblich größere Bedeutung beizumessen.

Der Kochsalzgehalt der menschlichen Fistelgalle wird von Kröck und Gundermann[1]) auf 0,51—0,719% eingeschätzt, der Kochsalzgehalt der Blasengalle schwankt entsprechend den Eindickungsvorgängen zwischen 0,702—0,85%. Die Kochsalzzufuhr in der Nahrung ist ohne wesentlichen Einfluß auf den Kochsalzspiegel der Galle. Nach Lichtwitz und Bock[2]) schwankt der Kalkgehalt der normalen menschlichen Blasengalle, je nach dem Eindickungsgrad und dem Gehalt an Kalksedimenten, zwischen 85—352 mg pro 1 Liter Galle. Durch mit Bilirubinkalk verkrustete Schleimflocken kann ein höherer Kalkgehalt der Galle vorgetäuscht werden. Nach Gillert[3]) finden sich in der Fistelgalle des Hundes 20—28 mg-% Ca.

III. Die Galle in Krankheitszuständen.

Die krankhaften Veränderungen, die die Galle im kranken Organismus erleiden kann, können in einer Verminderung oder Vermehrung der Gallenmenge oder in einer Verminderung bzw. Vermehrung einzelner Gallenbestandteile, und schließlich in einer Beimengung pathologischer Substanzen zur Galle bestehen. Die beiden erstgenannten Abweichungen kann man, wie dies auch Isaac[4]) tut, ganz allgemein mit dem möglichst weit gefaßten Begriff der Acholie bzw. Hypocholie und der Hypercholie zusammenfassen.

Acholie. Bei der von Courvoisier[5]) und Frerichs[6]) beschriebenen sog. weißen Galle handelt es sich um eine schleimig-seröse, eiweißhaltige Flüssigkeit mit Spuren von Gallenfarbstoff und Gallensäuren, die beim Gallen*blasen*hydrops nach vollkommenem Verschluß der Gallenblase, meist durch einen radiären Cholesterinsolitär und beim Gallen*wegs*hydrops anzutreffen ist. Während der Gallenblasenhydrops, die weiße Blasengalle, nach den Untersuchungen von Aschoff-Bacmeister[7]) und Kümmel[8]) auf entzündlicher Basis sich entwickelt, indem der Inhalt der abgeschlossenen Gallenblase allmählich durch das Sekret des noch erhaltenen Epithels, der eventuell neugebildeten Schleimdrüsen und der noch erhaltenen, am Collum der Gallenblase gelegenen Drüsen und vor allem durch entzündliches Exsudat ersetzt wird, entsteht der Gallenwegshydrops auf

[1]) Kröck u. Gundermann: Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. 128, S. 1 u. 18.
[2]) Lichtwitz u. Bock: Dtsch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 41, S. 1215.
[3]) Gillert: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 43, S. 539. 1924.
[4]) Isaac: Die klinischen Funktionsstörungen der Leber und ihre Diagnose. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 27, S. 424. 1925.
[5]) Courvoisier: Kasuistisch-statistische Beiträge zur Pathologie und Chirurgie der Gallenwege. 1890.
[6]) Frerichs: Klinik der Leberkrankheiten. 1861.
[7]) Aschoff-Bacmeister: Die Cholelithiasis. Jena 1909.
[8]) Kümmel: Arch. f. klin. Chir. Bd. 112, H. 3/4. 1919.

nichtentzündlicher Grundlage durch mechanischen Verschluß der Gallenwege, meist infolge komprimierender Tumoren [Literatur bei Klose und Wachsmuth[1])]. Nach Peyton Rous und McMaster[2]) soll sich die „weiße Galle" bei Stauungen in den Gallenwegen nur dann bilden, wenn die Kommunikation der von der Stauung ergriffenen Gallenwege nach der druckregulierenden Gallenblase zu unterbrochen ist. Dementsprechend findet sich bei einem tiefsitzenden Hindernis unterhalb der Mündungsstelle des Ductus cysticus, das zu Stauungen des gesamten Gallenwegssystems mit Einschluß der Gallenblase führt, nach Rous und Mc Master grüne Galle, während alle Gallenwegsstauungen mit gleichzeitiger Unterbrechung des Gallenabflusses nach der Gallenblase die Ausbildung der „weißen Galle" herbeiführen. Luetkens hat für die Richtigkeit dieser Anschauungen weitere Stützen erbracht. Man wird sich vorstellen müssen, daß bei Wegfall der druckregulierenden Wirkung der Gallenblase das Sekret der Schleimhaut der Gallenwege und der akzessorischen Drüsen im gestauten Bezirk sich anhäuft und der intrakanalikuläre Druck schließlich dem Sekretionsdruck der Leberzellen gleichkommt. Unter solchen Verhältnissen ergießt sich die sezernierte Galle nicht mehr teilweise in die Gallenwege, sondern ausschließlich in den Kreislauf. Daß es sich hierbei nicht um ein völliges Versiegen der Gallensekretion handelt, wie vielfach angenommen wurde, dagegen spricht der gleichzeitig bestehende Ikterus und die rasche Wiederherstellung der äußeren Gallensekretion nach Beseitigung des Abflußhindernisses [Kausch[3])]. Ob dieser Mechanismus für alle Fälle von „weißer Galle" zutrifft, bedarf noch der Klärung. So hat Berg[4]) in vielen Fällen von Hydrops der Gallenwege kein Abflußhindernis in den Gallengängen angetroffen. Bemerkenswerterweise war in diesen Fällen die Exstirpation der hydropischen Gallenblase hinreichend, um dauernde Heilungen herbeizuführen. Möglicherweise handelt es sich mithin in manchen Fällen von „weißer" Galle um eine katarrhalische Systemerkrankung der Gallengänge, die zunächst zum Hydrops der Gallenblase führt und von dort auf die übrigen Abschnitte des Gallensystems übergreift. Bei lang bestehendem Kompressionsikterus [vgl. Bischoff[5]), Yeo[6]), Master, Broun und Rous[6])] und bei Schädigungen des Leberparenchyms [Smyth und Whipple[7])] nimmt der Gehalt an Gallensäuren, offenbar als Zeichen der Leberfunktionsstörung, ab. Bei Gallenfisteltieren soll durch langdauerndes Hungern ein völliges Versiegen der Gallenbildung eintreten können [Petroff[8])], auch nach schwerster Phosphorvergiftung hat Fischler[9]) ein Aufhören der Gallenbildung beobachtet. Beim Menschen ist die echte Acholie nicht bewiesen.

Durch den Nachweis verschlechterter Seifenresorption nach Verfütterung von stearinsaurem Natrium wollen Brugsch und Fraenkel[10]) auch beim Menschen eine Hypocholie nachgewiesen haben.

Polycholie im Sinne einer Vermehrung der gesamten Gallentagesmenge ist bei Gallenfistelpatienten beobachtet worden. Während die Menge der täglich entleerten Fistelgalle zwischen 250—500 ccm pro die schwankt, hat Gundermann[11])

[1]) Klose u. Wachsmuth: Dtsch. Arch. f. klin. Chir. Bd. 123, S. 1. 1923.
[2]) Peyton Rous, u. Mc Master: Journ. of exp. med. Bd. 34, S. 47. 1921.
[3]) Kausch: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 23, S. 138. 1911.
[4]) Berg: Acta chir. scandinav., Suppl. Bd. 2. 1922.
[5]) Bischoff: Zeitschr. f. rat. Med. Bd. 21. 1864.
[6]) Yeo: Zitiert nach Minkowski: Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 2. — Master, Broun u. Rous: Journ. of exp. med. Bd. 37, S. 685. 1923.
[7]) Smyth u. Whipple: Journ. of biol. chem. Bd. 59, S. 655. 1924.
[8]) Petroff: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 43, S. 284 u. 291. 1924.
[9]) Fischler: Physiologie und Pathologie der Leber. Berlin: Julius Springer 1925.
[10]) Brugsch u. Fraenkel: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 43, S. 398. 1924.
[11]) Gundermann: Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. 128, S. 1. 1923.

in manchen Fällen Gallenmengen bis zu 1000 ccm und mehr gesehen. Flüssigkeitszufuhr ist hierbei ohne entscheidenden Einfluß. Wahrscheinlich handelt es sich hier jedoch nicht um echte Gallenvermehrung, sondern um eine vermehrte Wasserausscheidung, der eine gesteigerte entzündliche Sekretion der Gallengangsschleimhaut zugrunde liegen dürfte.

Eine *Pleiochromie*, d. h. eine beträchtliche Vermehrung des Gallenfarbstoffes in der Galle, ist Begleitsymptom aller Krankheiten mit gesteigertem Blutzerfall. Man findet sie daher bei allen experimentellen Anämien durch Blutgifte, z. B. Arsenwasserstoff, Kaliumchlorat, Phenylhydrazin, Toluylendiamin, Pyrogallol, ferner bei der perniziösen Anämie und dem hämolytischen Ikterusformen des Menschen. Gegenüber dieser sog. primären Pleiochromie ist nach Lepehne[1]) die sog. sekundäre Pleiochromie infolge überschießender Ausscheidung des Farbstoffes abzugrenzen, wie sie nach Behebung eines mechanischen Gallenabflußhindernisses in die Erscheinung treten kann.

Albuminocholie, der Übergang von koagulablem Eiweiß in die normalerweise nur Mucinsubstanzen enthaltende Galle, ist nach intravenöser Injektion von körperfremdem Eiweiß, z. B. Casein [Gürber und Hallauer[2])], ferner im Verlauf schwerer Phosphor- und Arsenvergiftungen [Pilzecker[3]), Lang[4])] und nach Zufuhr großer Alkoholgaben [Brauer[5])] beobachtet worden. Mit dem Auftreten dieser gerinnungsfähigen Eiweißkörper, unter denen Lang das Fibrinogen isoliert hat, hängt die Bildung der Gallenthromben zusammen, die somit als sekundäres Produkt im Anschluß an funktionelle Schädigungen der Leberzellen zu deuten sind [vgl. Minkowski, Rosenthal[6])].

Nach intravenöser Injektion von lackfarbenem Blut bzw. von destilliertem Wasser sowie nach Vergiftungen, die zu einer starken intravitalen Hämolyse führen (Arsenwasserstoff, hämolytisches Immunserum), kann es neben einer Pleiochromie auch zu einer *Hämoglobinocholie* kommen [Wertheimer und Meyer, Filehne, Stern[7])].

Eine *Glykocholie*, den Übertritt von Zucker in die Galle, haben Claude Bernard[8]), Mosler und Peiper[8]) nach Überschwemmung des Blutes mit Zucker, Brauer[5]) bei pankreasdiabetischen Hunden gesehen. Nach Hirayama[9]) soll Pilocarpin eine Glykocholie beim Kaninchen auslösen.

Bei Phosphorintoxikationen kann Phosphor — sogar am Geruch erkennbar — in die Galle übergehen; auch Chloroform wird in die Galle ausgeschieden, was Conradi zur Therapie der Typhusbacillenträger therapeutisch zu verwerten versuchte. Bei extremer P-Vergiftung hat Fischler auch tryptische, nie aber amylolytische Fermente in der Galle gefunden.

Die Zusammensetzung der sog. Duodenalgalle unter normalen und pathologischen Verhältnissen, die hierbei in Betracht kommenden Untersuchungsmethoden und die hierbei gewonnenen Einblicke in den Mechanismus der Gallen-

[1]) Lepehne: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 137, S. 78. 1921.
[2]) Gürber u. Hallauer: Zeitschr. f. Biol. Bd. 45, S. 372. 1904.
[3]) Pilzecker: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 41, S. 157. 1904.
[4]) Lang: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 3, S. 473. 1906.
[5]) Brauer: Münch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 25; Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 40, S. 182.
[6]) Minkowski: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 55, S. 34. 1904. — Rosenthal: Ergebn. d. Chir. u. Orthop. Bd. 17. 1924.
[7]) Wertheimer u. Meyer: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 108. — Filehne: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 121, S. 605. 1890. — Stern: Ebenda Bd. 123, S. 33. 1891.
[8]) Claude Bernard: Leçons d'hiver 1854/1855. S. 289ff. — Mosler u. Peiper: Zitiert nach Maly in Hermanns Handb. d. Physiol. Bd. V, T. 2, S. 118ff.
[9]) Hirayama: Tokohu journ. of exp. med. Bd. 6, S. 186. 1925.

sekretion und seiner Störungen sind an anderen Stellen dieses Handbuchs behandelt (Eppinger, Isaac). Wir verweisen hier auf die bisherigen zusammenfassenden Darstellungen von Lepehne[1]), Retzlaff[2]), Rosenthal[3]), Isaac[4]), Kalk und Schöndube[5]), in denen die einschlägige Literatur mit ihren Fragestellungen eingehend gewürdigt ist.

IV. Die Herkunft der Gallenbestandteile.

Die Frage der *Topik der Gallenfarbstoffbildung* kann nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse wenigstens nach der Richtung als geklärt betrachtet werden, daß auch außerhalb der Leber Gallenfarbstoff entstehen kann. Nachdem Fischer und Reindel[6]) das zuerst von Virchow in alten Blutextravasaten gefundene Hämatoidin auch chemisch weitgehend mit Bilirubin identifizieren konnten, nachdem Mann und Magath gezeigt haben, daß im Blute leberloser Hunde sich ein gelbes Pigment mit allen Eigenschaften des Gallenfarbstoffes anhäufen kann, kann an der Möglichkeit der extrahepatischen Entstehung des Gallenfarbstoffes kein Zweifel sein. Es bleibt aber die alte Frage weiterbestehen, ob diese extrahepatische Gallenfarbstoffbildung im Rahmen der gesamten Bilirubinbildung eine wesentliche Rolle spielt und ob sie nicht hinter der in der Leber sich vollziehenden Gallenfarbstoffbildung an Bedeutung überhaupt zurücktritt; und es fragt sich weiter, ob die gleichen Gesetze, nach welchen sich lokal in alten Blutergüssen aus dem Blutfarbstoff das Hämosiderin in das eisenfreie Bilirubin umbildet, auch für das Gros der physiologischen und pathologischen Gallenfarbstoffbildung Geltung haben. Der These von der extrahepatocellulären Entstehung des Gallenfarbstoffes hat bekanntlich Aschoff in seiner Lehre vom reticuloendothelialen Ikterus auch morphologische Unterlagen zu geben versucht[7]). Er stützt seine Ansicht von der extrahepatocellulären Entstehung des Gallenfarbstoffes auf die Beobachtung Mac Nees[8]), wonach bei Vögeln die Kupfferschen Sternzellen der Leber schon normalerweise eine diffuse Eisenreaktion geben und eine mehr oder minder reichliche Phagocytose roter Blutkörperchen aufweisen. Das Fehlen von histochemisch nachweisbarem Gallenfarbstoff in den Sternzellen sucht Mac Nee damit zu erklären, daß der in den Reticuloendothelien gebildete Gallenfarbstoff rasch wieder ausgeschieden wird, nachdem aus den gespeicherten Erythrocyten das Eisen als Hämosiderin abgespalten sei. Erst bei überstürztem Blutuntergang, wie beim Arsenwasserstoffikterus der Vögel, tritt dann die hervorragende Rolle der Kupfferschen Sternzellen bei der Gallenfarbstoffbildung auch histochemisch darin in die Erscheinung, daß man jetzt in den Sternzellen neben den Erscheinungen der Erythrophagocytose und der Hämosiderose das Auftreten von Gallenfarbstoff

---

[1]) Lepehne: Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 10, S. 342; Die Leberfunktionsprüfung. Samml. zwangl. Abh. a. d. Geb. d. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankh. Halle: Marhold 1923.

[2]) Retzlaff: Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 17, S. 850.

[3]) Rosenthal: Ergebn. d. Chir. u. Orthop. Bd. 17. 1924.

[4]) Isaac: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 27. 1925.

[5]) Kalk u. Schöndube: Med. Klinik 1925, Nr. 52; Münch. med. Wochenschr. 1926, Nr. 9.

[6]) Fischer u. Reindel: Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 41; Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 127. S. 299.

[7]) Zusammenfassende Übersicht bei Rosenthal u. Fischer: Über die Grundlagen des reticuloendothelialen Ikterus. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 46. — Ferner Rosenthal: Ergebn. d. ges. Med. Bd. 2. Herausgegeben von Brugsch. Wandlungen und Probleme der Ikterusforschung. 1925. — Bock: Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 14/15.

[8]) Mac Nee: Med. Klinik 1913, Nr. 28; Journ. of pathol. a. bacteriol. Bd. 18, S. 325. 1914.

beobachten kann, der nicht als ein phagocytiertes, sondern als ein autochthones Produkt der Reticuloendothelien aufgefaßt wird. Die Versuche Minkowskis und Naunyns[1]) über das Ausbleiben des Arsenwasserstoffikterus bei leberlosen Vögeln, welche im Jahre 1886 die Lehre von der im wesentlichen hepatischen Genese des Gallenfarbstoffes begründeten, erfahren damit eine andere Deutung. Nach Aschoff-Mac Nee bleibt der Arsenwasserstoffikterus in entleberten Gänsen nicht deshalb aus, weil die Leberzellen entfernt sind, sondern weil gleichzeitig mit ihnen die Kupfferschen Sternzellen entfernt sind. So steht mit dem Beginn unseres Jahrhunderts von neuem die auch schon im vorigen Jahrhundert umstrittene und scheinbar gelöste Hauptfrage wieder im Vordergrunde der Diskussion: Ist die Leber auch beim Säugetier und vor allem beim Menschen die Hauptbildungsstätte des Gallenfarbstoffes oder ist sie bloß Ausscheidungsorgan für den irgendwo und irgendwie gebildeten Gallenfarbstoff, den sie zur Exkretion bringt, wie etwa die Niere den Harnstoff, den Zucker, das Kreatinin? Wer sich für Einzelheiten der noch im Flusse befindlichen Diskussion über diese Fragen interessiert, sei auf die Zusammenfassungen von Aschoff, Lepehne, Huek, Rosenthal, Bieling und Isaac, Retzlaff[2]) verwiesen. Zusammenfassend kann man über die Beziehungen der Reticuloendothelien zur Gallenfarbstoffbildung kurz etwa folgendes sagen: Wenn auch auf Grund der Untersuchungen von Minkowski und Naunyn, Aschoff, Mac Nee und Lepehne[3]) vieles dafür spricht, daß die Reticuloendothelien am Umbau des Hämoglobins beteiligt sind, so ist doch weder auf Grund des mikroskopischen Bildes noch auf Grund des experimentellen Materials ein eindeutiger Beweis für eine überragende Bedeutung des Reticuloendothelsystems bei der Bereitung des Bilirubins bisher erbracht. Das experimentelle Fundament, das die sog. Blockierungsversuche des Reticuloendothels durch Kollargol oder Eisen [Lepehne[3]), Eppinger[4])] bilden, erscheint auf Grund der Untersuchungen von Rosenthal und Melchior, Bieling und Isaac, Rosenthal und Fischer[5]) nicht mehr hinreichend gesichert. Kodama[6]) fand in Übereinstimmung mit früheren Angaben von Lepehne und Retzlaff[7]), daß beim Hunde nach Choledochusunterbindung zunächst verzögert reagierendes Bilirubin, dann Bilirubin mit prompter direkter Diazoreaktion nach Hijmans van den Bergh auftritt. Ein Beweis, daß das zunächst im Blut angetroffene, verzögert reagierende Bilirubin im Reticuloendothelsystem gebildet werden dürfte, ist keineswegs dadurch erbracht, da unsere Kenntnisse über den Mechanismus der Diazoreaktion beim Bilirubinnachweis viel zu geringe sind, als daß aus den Differenzen der Reaktion bereits weitgehendere Schlüsse abgeleitet werden können, und außerdem bei Anwesenheit von geringen Mengen Gallenfarbstoff im Blut sowohl beim beginnenden wie beim abklingenden Ikterus die Diazoreaktion zumeist verzögert

[1]) Minkowski u. Naunyn: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 21, S. 1. 1886.
[2]) Aschoff: Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 37. Das reticuloendotheliale System. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 26. 1924. — Lepehne: Ebenda Bd. 20. 1921. — Huek: Die pathol. Pigmentierung. In Krehl-Marchands Handb. d. allg. Pathol. Bd. III, T. 2, S. 298. — Rosenthal: Zitiert auf S. 894. — Bieling u. Isaac: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 28. 1922 u. Bd. 35. 1923. — Retzlaff: Zitiert auf S. 894.
[3]) Lepehne: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 64, S. 55. 1917.
[4]) Eppinger: Die hepatolienalen Erkrankungen. Berlin: Julius Springer 1920.
[5]) Rosenthal u. Melchior: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 94, S. 28. — Rosenthal u. Fischer: Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 46. — Bieling u. Isaac: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 25, S. 1, Bd. 26, S. 251, Bd. 28, S. 154, Bd. 35, S. 181.
[6]) Kodama: Beitr. z. pathol. Anat. u. allg. Pathol. Bd. 73, S. 187. 1925.
[7]) Lepehne: Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 23. — Retzlaff: Dtsch. med. Wochenschr. 1922, S. 26, 711 u. 1923.

ausfällt. Eine Kritik der Makinoschen Versuche[1]) findet sich in der Arbeit von Melchior, Rosenthal und Licht[2]).

Mit der Frage der bilirubinbildenden Fähigkeiten der Reticuloendothelien, die somit noch nicht exakt entschieden ist, erschöpft sich im übrigen nicht das Problem der extrahepatischen Gallenfarbstoffbildung. Man braucht in diesem Zusammenhange nur auf die therapeutischen Erfolge der zahlreich durchgeführten Splenektomien beim hämolytischen Ikterus und anderen ihm nahestehenden Ikterusformen des Menschen zu erinnern, die eine wichtige Beteiligung des Milzsystems an der Pathogenese der hämolytischen Ikterusformen des Menschen nahelegen, ohne daß man über die näheren Zusammenhänge vorläufig etwas Genaueres auszusagen vermag [vgl. auch Lubarsch[3])]. Die Feststellung von dem Auftreten von Gallenfarbstoff in hämorrhagischen Exsudaten, Cystenflüssigkeiten, in experimentellen Hämatomen (Hijmans van den Bergh), in der Lumbalflüssigkeit nach vorausgegangener Injektion in den Lumbalsack [Leschke[4])] vermag trotz des Interesses, das diesen Einzelbeobachtungen gebührt, keinen entscheidenden Beitrag für die Frage des Primats der Gallenfarbstoffbildung zu liefern. Ähnliches gilt von den Beobachtungen von Jones[5]) bei paroxysmaler Hämoglobinurie, wonach im Anfall im Blut des abgebundenen Armes nach längerer Zeit eine positive Gallenfarbstoffreaktion auftreten kann. Diese Feststellungen geben auf die für das Problem der Bilirubinbildung prinzipielle Frage keine Antwort, ob diese extrahepatische Gallenfarbstoffbildung im Rahmen der gesamten Bilirubinbildung überhaupt eine wesentliche Rolle spielt. Wichtige Untersuchungen zur Frage der humoralen Bilirubinbildung liegen von Brugsch und Pollak[6]) vor. Ausgehend von den Untersuchungen Parisots[7]), der durch Einwirkung von Adrenalin auf gewaschene und hämolysierte Blutkörperchen bei gleichzeitiger Verwendung von Schwefelammonium und Natriumhydrosulfit eine Umwandlung von Blutfarbstoff in einen gallenfarbstoffähnlichen Körper erhalten haben wollte, will es Brugsch und Pollak gelungen sein, durch Einwirkung von Brenzcatechin auf Blutfarbstoff und seine Derivate diesen außerhalb des Körpers im Reagensglase in Gallenfarbstoff überzuführen. Vorläufig fehlen hier noch Beleganalysen; aber auch wenn es sich herausstellen sollte, daß die gefundenen Körper nur dem Gallenfarbstoff nahestehen, so könnte sich doch wohl hier ein neuer Weg eröffnen, um in die Umwandlungsvorgänge des Hämoglobins zum Gallenfarbstoff auch unter den Bedingungen des Reagensglasversuches näher einzudringen.

Weitere Beiträge zur Frage der extrahepatischen Bilirubinbildung liegen von Ernst und seinen Mitarbeitern[8]) vor. Sie durchströmten die überlebende Milz mit defibriniertem, teilweise lackfarben gemachtem Blute und fanden in der Durchströmungsflüssigkeit allmählich zunehmende Gallenfarbstoffmengen. Ob diese Untersuchungen ohne weiteres auf den lebenden Organismus übertragen werden können, muß dahingestellt bleiben, jedenfalls dürfen die Feststellungen der ungarischen Autoren ein erhebliches Interesse beanspruchen. Man kann hier auch auf die Ergebnisse der klinischen Beobachtung verweisen, wonach normalerweise das Milzvenenblut gallenfarbstofffrei ist, aber bei hämolytischen

[1]) Makino: Beitr. z. pathol. Anat. u. allg. Pathol. Bd. 72, S. 808. 1924.
[2]) Melchior, Rosenthal u. Licht: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 107, S. 238. 1925.
[3]) Lubarsch: Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 28.
[4]) Leschke: Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 14.
[5]) Jones: Arch. of internal med. Bd. 37, Nr. 5. 1923.
[6]) Brugsch u. Pollak: Biochem. Zeitschr. Bd. 147, S. 253. 1924.
[7]) Parisot: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 153, S. 518. 1911.
[8]) Ernst mit Szappanyos u. Förster: Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 13; Biochem. Zeitschr. Bd. 157, S. 16, 30 u. 39. 1925.

Krankheitszuständen einen höheren Bilirubingehalt als das periphere Blut aufweisen kann. Wie Mann und Magath[1]) mit einer geistvollen Versuchsanordnung gezeigt haben, dürfte die extrahepatische Gallenfarbstoffbildung beim leberlosen Hunde sich fast ausschließlich in der Milz und im Knochenmark vollziehen.

Geht man den letzten Gründen nach, warum die als klassisch angesehenen Versuche Minkowskis und Naunyns an leberlosen und mit Arsenwasserstoff vergifteten Vögeln nur einen Ruhepunkt in der Bearbeitung, nicht aber eine endgültige Beantwortung des Kernproblems der Gallenfarbstoffbildung darstellen, und warum die durch Aschoff neu angeschnittenen Fragestellungen für mehr als ein Jahrzehnt durch das Experiment keine Klärung gefunden haben, so liegen diese Gründe im wesentlichen darin, daß der für die Rolle der Leber bei der Gallenfarbstoffbildung entscheidende Hauptversuch, die Exstirpation der Leber beim Säugetier, unüberwindlichen Schwierigkeiten zu begegnen schien. Was hier an Beobachtungsmaterial über die sog. extrahepatische Gallenfarbstoffbildung am leberlosen Hunde oder an Hunden mit Eckscher Fistel und Unterbindung der Art. hepatica vorliegt, sind, abgesehen von zahlreichen methodischen Einwänden, im Grunde genommen Befunde am sterbenden Tier, die einen einwandfreien Einblick in die spezifischen Erscheinungen des Leberausfalles nicht mehr gewahren [Whipple und Hooper, Retzlaff, Mac Nee und Prusik, Rich, Makino[2])]. Seit der Ausarbeitung der Mann-Magathschen Methode der totalen Leberexstirpation beim Hunde gehört es zu den wichtigsten Feststellungen Manns und Magaths[3]), daß nach einem Intervall von wenigen Stunden nach erfolgter Leberexstirpation sich eine zunehmende Gelbfärbung im Blut und evtl. auch im Fettgewebe bemerkbar macht, und daß der in der Zirkulation erscheinende gelbe Farbstoff alle typischen Reaktionen des Gallenfarbstoffes darbietet. Sicherlich gehört diese Beobachtung der amerikanischen Autoren zu den eindrucksvollsten Argumenten für eine extrahepatische Bildung des Gallenfarbstoffes, doch wird auch durch diese grundlegenden Untersuchungen das Problem des Primats der hepatischen oder extrahepatischen Gallenfarbstoffbildung nicht endgültig gelöst. Der nach der Leberexstirpation bei Hunden auftretende Gallenfarbstoff im Blut ist, wie dies auch den Untersuchungen von Melchior, Rosenthal und Licht[4]) hervorgeht, selbst bei längerer Lebensdauer der Hunde häufig geringfügig, so daß hieraus zunächst keine Rückschlüsse über die Hauptbildungsstätte des Gallenfarbstoffes abgeleitet werden können. Dazu kommt, daß nach Thannhauser[5]), Rosenthal, Melchior und Licht das Phänomen der Gelbfärbung im Serum leberloser Hunde komplizierter ist, als es nach den Berichten der amerikanischen Autoren zunächst erscheint, und daß für das Auftreten des gelben Farbstoffes im Serum die Anwesenheit von Bilirubin nicht immer eine erschöpfende Erklärung gibt. Die Gelbfärbung des Serums entleberter Hunde braucht nämlich nicht allein auf der Anwesenheit von Gallenfarbstoff beruhen, sondern kann manchmal zugleich auf das Kreisen eines gelben Farbkörpers im Blut zurückzuführen sein, der dem Serum des normalen Hundes fremd ist und sich erst mit der Entfernung der Leber in der Zirkulation anhäuft.

[1]) Mann u. Magath: Americ. journ. of physiol. Bd. 74, Nr. 3, S. 497. 1925.

[2]) Whipple u. Hooper: Journ. of exp. med. Bd. 17, S. 593. 1913; Bd. 18, S. 1. — Retzlaff: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 34, H. 1/2. 1923. — Mac Nee u. Prusik: Journ. of pathol. a. bacteriol. Bd. 27. 1924. — Rich: Bull. of the Johns Hopkins hosp. Bd. 34, H. 1/2. 1923. — Makino: Beitr. z. pathol. Anat. u. allg. Pathol. Bd. 72, S. 808. 1924.

[3]) Mann u. Magath: Ergebn. d. Physiol. Bd. 23. 1924. Dort Literaturübersicht über die amerik. Arbeiten. Americ. journ. of physiol. Bd. 69, Nr. 2. 1924.

[4]) Melchior, Rosenthal u. Licht: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 107, S. 238. 1925 u. Bd. 111, S. 138. 1926. — Klinische Wochschr. 1926, Nr. 13.

[5]) Thannhauser: Kongr. f. inn. Med. 1925, S. 277.

Ob es sich hierbei um Vorstufen des Gallenfarbstoffes oder um Luteinfarbstoffe handelt, die normalerweise durch die Leber abgebaut oder ausgeschieden werden, oder ob noch andere Pigmente in Betracht kommen, muß vorläufig offen bleiben.

Als das entscheidende Experiment zur Klärung der quantitativen Beziehungen zwischen hepatischer und extrahepatischer Gallenfarbstoffbildung erscheint auch beim Säugetier die Einführung ikteruserzeugender Substanzen in den entleberten Hund. Nach den Untersuchungen von Rosenthal, Licht und Melchior wird der Ausbruch bzw. die Weiterentwicklung des Tolyulendiaminikterus und des Phenylhydrazinikterus, der sich bei gleichzeitiger Choledochusunterbindung beim Hunde rasch entwickelt, durch Leberexstirpation verhindert. Mit diesen Untersuchungen dürfte wohl der experimentelle Nachweis erbracht sein, daß beim Säugetier wenigstens bei gewissen experimentellen Ikterusformen und bei bestimmten Formen des Blutzerfalls die Leber eine ausschlaggebende Rolle bei der Ikteruspathogenese spielt.

Die Versuche von Rosenthal, Licht und Melchior bedeuten freilich nur insoweit eine Lösung des Problems, als sie für die Leber nur als makroskopischen Organbegriff und nur für bestimmte Ikterusformen vorläufig Geltung haben. Die Streitfrage, ob im Rahmen der hepatischen Gallenfarbstoffbildung der Leberparenchymzelle oder der Kupfferschen Sternzelle der Vorrang gebührt, ist angesichts der innigen Durchflechtung von Leberzellen und Sternzellen nicht mit zwingender Beweiskraft zu entscheiden, doch spricht nach den Ausführungen von Melchior, Rosenthal und Licht bei den von ihnen untersuchten Ikterusformen die Wahrscheinlichkeit dafür, daß innerhalb der Leber der Parenchymzelle, weniger den Reticuloendothelien die Hauptaufgabe bei der Gallenfarbstoffbildung zufällt.

Andererseits haben Mann und Magath gezeigt, daß durch intravenöse Injektion von lackfarbenem Blut die extrahepatische Bilirubinbildung nicht unbeträchtlich gesteigert werden kann. Es bleibt daher die Frage offen, ob nicht unter den besonderen Bedingungen einer echten intravaskulären Hämolyse, z. B. bei der paroxysmalen Hämoglobinurie und beim Schwarzwasserfieber, wo das Hämoglobin in gelöster Form den extrahepatocellularen Zellsystemen angeboten wird, doch ein Ikterus ohne ausschlaggebende Beteiligung der Leberparenchymzelle allein durch extrahepatocelluläre Bilirubinproduktion zustande kommen kann. So bedarf das Problem der Topik der Gallenfarbstoffbildung noch weiterer experimenteller Untersuchungen, die die Bedeutung der Erythrocytorrhexis und der Erythrocytolyse für den Mechanismus der Bilirubinbildung zu klären haben werden.

Was die Herkunft der *Gallensäuren* betrifft, so erscheinen die älteren Versuche von Johannes Müller, Molleschott, Köbner[1]), methodisch nicht genügend einwandfrei, um die ausschließliche Bildung der Gallensäuren in der Leber mit hinreichender Sicherheit zu beweisen. Mit zuverlässigerer Methode ist diese Frage in jüngster Zeit von Foster, Hooper und Whipple[2]) in Angriff genommen worden. Sie konnten zeigen, daß nach Anlegen einer Eckschen Fistel, die mit einer gewissen Funktionsbeschränkung der Leber einhergehen dürfte, die Gallensäureausscheidung bei Gallenfistelhunden erheblich geringer ist als bei normalen Hunden. Diese Befunde wurden weiter ergänzt durch die Untersuchung der Gallensäureausscheidung bei experimentellen Leberschädigungen

[1]) Heidenhain: Physiologie der Absonderungsvorgänge. In Hermanns Handb. d. Physiol. Bd. V, T. 1, S. 231.

[2]) Foster, Hooper u. Whipple: Journ. of biol. chem. Bd. 38, S. 421. 1919. — Whipple: Physiol. review 1922, S. 440.

durch Chloroform und Phosphor. Hierbei ergab sich, daß Chloroform bereits in geringen Dosen, die noch nicht zu histologisch nachweisbaren Veränderungen des Leberparenchyms führen, einen tiefen Absturz der Gallensäurensekretion in der Fistelgalle hervorzurufen vermag. Ebenso wurde durch große Phosphordosen der Gallensäuregehalt der Fistelgalle erheblich herabgedrückt, während bemerkenswerterweise geringe Phosphordosen häufig einen steigernden Einfluß auf den Gallensäuregehalt der Fistelgalle ausübten. Diese Befunde sind eine gewichtige Stütze für die allgemein herrschende Ansicht, daß die Bildung der Gallensäuren vornehmlich an die Tätigkeit der Leberparenchymzelle gebunden ist. Nur Beth[1]) verlegt, ohne allerdings hierfür experimentelle Stützen erbringen zu können, die Bildungsstätte der Gallensäuren in den Sternzellenapparat der Leber. Einer weiteren Aufklärung bedarf noch die Beobachtung von Mann und Magath[1]), daß im Serum leberloser Hunde bei längerer Lebensdauer die Pettenkoferscbe Reaktion positiv wird.

Die Untersuchungen von Windaus und Wieland[2]) haben nahe verwandtschaftliche Beziehungen zwischen Cholesterin und Gallensäuren aufgedeckt und gezeigt, daß sich der Stammkohlenwasserstoff des Cholesterins, das Cholestan, nur durch das Vorhandensein einer Isopropylgruppe von der Struktur der Cholansäure unterscheidet. Durch Oxydation des Cholestans mit Chromsäureanhydrid konnte Windaus ein Isomeres der Cholansäure gewinnen, die Wieland und Weil, von der Cholsäure ausgehend, dargestellt haben. Noch zwingender sind die chemischen Zusammenhänge zwischen Cholesterin und Gallensäuren bewiesen, seitdem Windaus durch Oxydation das im Koprosterin dem bakteriellen Reduktionsprodukt des Cholesterins vorkommenden Pseudocholestans direkt zu der Cholansäure von Wieland und Weil gelangte. Trotz dieser Übereinstimmungen in der chemischen Struktur sind bisher keine engeren Zusammenhänge zwischen Cholesterinstoffwechsel und Gallensäurenausscheidung im lebenden Organismus festgestellt worden [Goodmann[3]), Foster, Hooper und Whipple[4]), Thannhauser[5]) und Mitarbeiter, Wislicki[6])].

Die Aminosäurenkomponente der gekuppelten Gallensäuren, das Glykokoll und das Taurin, leitet sich von den Proteinkörpern ab, in denen das Glykokoll einen fast konstanten Bestandteil bildet. Die Kenntnisse über die Quelle des Taurins gruppieren sich um die Befunde von v. Bergmann[7]), die neuerdings durch Foster und Hooper[8]) bestätigt worden sind, daß beim Hunde die Taurocholsäureausscheidung in der Galle steigt, wenn ihm Cystin — und in noch höherem Grade —, wenn ihm Cystin und Cholsäure zusammen zugeführt werden. Damit sind entsprechend den bekannten Untersuchungen von Friedmann[9]), der aus Cystin durch Oxydation die Cysteinsäure darstellte und aus der Cysteinsäure durch Erhitzen des Wassers im geschlossenen Rohr das Taurin gewann, die nahen genetischen Beziehungen zwischen dem Cystin des Eiweißes und dem Taurin der Galle auch im lebenden Organismus sichergestellt.

[1]) Beth: Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 2, S. 565. 1921. — Mann u. Magath: Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 85, S. 1472.

[2]) Wieland u. Weil: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 80, S. 287. — Windaus: Abbau- und Aufbauversuche im Gebiete der Sterine. Biol. Arbeitsmethoden Bd. I, Teil 6, H. 1. 1922.

[3]) Goodmann: Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 91. 1907.

[4]) Foster, Hooper u. Whipple: Journ. of biol. chem. Bd. 38. S. 353. 1919.

[5]) Thannhauser: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 141, S. 290; Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1925. Klinische Wochenschr. 1926. Nr. 50.

[6]) Wislicki: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 112, S. 122. 1926.

[7]) v. Bergmann: Hofmeisters Beitr. Bd. 4, S. 192. 1903.

[8]) Foster u. Hooper: Journ. of biol. chem. Bd. 38, S. 354.

[9]) Friedmann: Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 3, S. 1.

Was die Quelle des *Gallencholesterins* betrifft, so dürfte es sich nur zum kleinen Teil aus dem Cholesterin der zerfallenden Gallengangsepithelien ableiten (Naunyn), zum erheblicheren Teile dürfte es jedoch ein Ausscheidungsprodukt der Leber sein, die für die Regulation des Cholesterinspiegels im Blute eine bedeutsame Rolle spielen dürfte. Für eine Abhängigkeit des Cholesteringehaltes der Galle von dem Cholesterinspiegel des Blutes sprechen auch die Untersuchungen von Medak und Pribram[1]), welche bei Hypercholesterinämie des Blutes infolge verschiedener Krankheitsprozesse eine verminderte Cholesterinausscheidung durch die Galle feststellten. Dasselbe gegensätzliche Verhalten zwischen Blut und Galle besteht auch nach Splenektomie [King und Medak, Eppinger[2])], bei Nephropathien[2]) und in der Gravidität[3]). Der vermehrte Cholesteringehalt, wie man ihn nach experimentell ausgelöstem toxischem Blutzerfall [Kusomoto[4])] und bei mit gesteigertem Blutzerfall einhergehenden menschlichen Krankheitsprozessen[2]) findet, spricht gleichfalls für eine Abhängigkeit des Gallencholesterins von den Vorgängen im Blut und insbesondere für einen näheren Zusammenhang mit dem Untergang der roten Blutkörperchen.

Der *Urobilinogen- und Urobilingehalt* der Galle dürfte sich zum überwiegenden Teil aus einem enterohepatischen Kreislauf der Urobilinkörper erklären, die nach ihrer Resorption durch die Darmschleimhaut mit einer gewissen Quote wieder durch die Galle in den Darm ausgeschieden werden. Damit erklärt es sich auch, warum die normale Galle, die regelmäßig Urobilinkörper enthält, bei komplettem Choledochusverschluß wieder urobilinfrei wird. In neuerer Zeit mehren sich die Beobachtungen, die auf die Möglichkeit einer begrenzten extraintestinalen Urobilinogenie hinweisen. Es sei hier auf die zusammenfassende Darstellung von Fischler verwiesen, wo sich eine erschöpfende Darstellung der einschlägigen Literatur bis in die letzten Jahre hinein findet [vgl. auch Adler[5]), Walzel und Weltmann[6]), Brulé[7])]. Ferner haben Fischler und Ottensooser[8]) gezeigt, daß Tiere mit Unterbindung und Durchschneidung des Gallenganges, bei denen eine enterogene Entstehung des Urobilins ausgeschlossen werden kann, bei Auslösung der sog. glykopriven Intoxikation Fischlers und im Anschluß an die Überstehung dieses Zustandes eine starke Urobilinurie aufweisen. Auch diese Beobachtungen weisen erneut auf die Möglichkeit einer extraintestinal bedingten Urobilinbildung hin, für deren Entstehung eine abnorme Tätigkeit der schwer geschädigten Leber verantwortlich gemacht wird. Nach Adler sollen die Kupfferschen Sternzellen in naher Beziehung zur Urobilinbildung stehen, da sie Pyrrolkörper in sich zu speichern vermögen (Pyrrolzellen) und Urobilin ja gleichfalls eine Pyrrolverbindung ist.

Durch die Untersuchungen von McMaster und Elmann[9]) erscheint die Streitfrage der extraintestinalen Urobilinbildung neuerdings weitgehend aufgeklärt. Aus den Befunden dieser Autoren geht hervor, daß bei komplettem Choledochusverschluß, sofern völlige Sterilität der Gallenwege gewahrt bleibt, selbst nach schwerer Leberschädigung keine Urobilinurie sich entwickelt, und daß die Vor-

[1]) Medak u. Pribram: Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 27 u. 28.
[2]) King u. Medak: Biochem. Zeitschr. Bd. 59, S. 419. 1914. — Eppinger: Hepatolienale Erkrankungen.
[3]) Bacmeister u. Havers: Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 8.
[4]) Kusomoto: Biochem. Zeitschr. Bd. 13, S. 354. 1908.
[5]) Adler: Zentralbl. f. Gynäkol. 1924, S. 1250; Klin. Wochenschr. Jg. 1, S. 2506. 1922.
[6]) Walzel u. Weltmann: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 37, S. 437. 1924.
[7]) Brulé: Presse méd. 1921, Nr. 54.
[8]) Fischler u. Ottensooser: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 146, S. 305. 1925.
[9]) Elmann u. McMaster: Journ. of exp. med. Bd. 41, S. 503, 513 u. 719. 1925; Bd. 42, S. 99 u. 619; Bd. 43, S. 753.

bedingung für eine Urobilinbildung bei komplettem Choledochusverschluß eine Infektion der Gallenwege ist. Die Urobilinbildung kommt somit stets durch eine bakterielle Reduktion des Bilirubins zustande, wobei es im Prinzip belanglos ist, ob diese bakterielle Reduktion von Bakterien des Darmtraktus [vgl. Kämmerer und Miller[1])] oder von Bakterien der Gallenwege bei cholangitischen Infekten ausgeübt wird. Man kann mithin der normalen intestinalen Urobilinogenie eine pathologische cholangitische Urobilinogenie gegenüberstellen, deren Genese aber zu keiner veränderten Stellungnahme zum Mechanismus der Urobilinbildung im Sinne Friedrich Müllers Veranlassung gibt.

V. Die Wirkung der Galle als Verdauungssekret.

Die Bedeutung der Galle für die Verdauungsvorgänge im Darme erstreckt sich in erster Linie auf eine sehr beträchtliche Steigerung der Wirkungen der Pankreasfermente. Von größter Bedeutung ist ihr Einfluß auf die Fettverdauung. Bekanntlich wird nach zahlreichen Beobachtungen, insbesondere von Voit, Röhmann, Friedrich Müller, I. Munk[2]) u. a. bei fehlender Galle die Fettresorption so stark herabgesetzt, daß etwa nur ein Siebentel bis höchstens die Hälfte des bei Gallenzutritt resorbierten Fettquantums zur Resorption gelangt. Bei diesem Einfluß der Galle auf die Fettverdauung sind nach unseren heutigen Kenntnissen folgende Teilvorgänge zu unterscheiden:

1. Wie zuerst Nencki[3]) und Rachford[4]) gezeigt haben, aktiviert die Galle nicht nur das Zymogen der Pankreaslipase, sondern auch die fettspaltende Wirkung des fettspaltenden Fermentes selbst wird gefördert. Im einzelnen konnte Rachford zeigen, daß die fettspaltende Wirkung des Pankreassaftes durch Galle allein auf das $3^1/_2$fache, durch glykocholsaures Natrium auf das $2^1/_2$fache und durch Galle + Salzsäure auf das 4fache erhöht wird. Der bei dieser Steigerung der lipolytischen Wirkung des Pankreas wirksame Bestandteil der Galle sind die gallensauren Salze [v. Fürth und Schütz, Wohlgemuth[5])]. Diese Aktivierung der Lipase durch Galle hat man sich bisher so vorgestellt, daß die Galle bzw. die gallensauren Salze durch Lösung der Fettsäuren und Seifen eine höhere Emulsionsfähigkeit des Fettes im alkalischen Milieu bewirken, und daß durch die feine Verteilung des emulgierten Fettes die Angriffsfläche für das Pankreassteapsin wesentlich vergrößert werde. Gleiches gilt auch für die Aktivierung und Verstärkung der Darmlipase durch Galle [vgl. von neueren Arbeiten z. B. Roger[6])]. Willstätter und seine Mitarbeiter[7]) führen die Wirkung der gallensauren Salze darauf zurück, daß durch sie Kolloidteilchen erzeugt werden, die zugleich auf das Enzym und das Fett adsorbierend wirken. Hierdurch entstehen komplexe Adsorbate, wodurch die Bedingungen für die Reaktion zwischen Ferment und Substrat weit günstiger gestaltet werden, als wenn die Lipase direkt auf sie einwirkt.

[1]) Kämmerer u. Miller: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 141, S. 318. 1923.

[2]) Voit: Beitr. z. Biol. Festschr. f. Bischoff, S. 104. Stuttgart: Cotta 1882. — Röhmann: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 29, S. 509. 1882. — Müller, Friedrich: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 12, S. 45. 1887. — Munk, I.: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 122, S. 302. 1890.

[3]) Nencki: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 20, S. 367. 1886.

[4]) Rachford: Journ. of physiol. Bd. 17, S. 72. 1891.

[5]) v. Fürth u. Schütz: Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 9, S. 28. 1907. — Wohlgemuth: Biochem. Zeitschr. Bd. 30, S. 316. 1912.

[6]) Roger: Cpt. rend. des sciences de la soc. de biol. Bd. 85, S. 648. 1921.

[7]) Willstätter, Waldschmidt-Seitz u. Memmen: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 125, S. 100. 1923.

2. Nach den Arbeiten von Moore und Rockwood[1]) und insbesondere nach Pflüger[2]) besitzt die Galle in großem Maße die Fähigkeit, die freien Fettsäuren und ihre Seifen in Lösung zu erhalten. Im Ausbau dieser Befunde haben Moore und Parker[3]) gefunden, daß die Galle die Löslichkeit der Seifen in Wasser erhöht und deren Gelatinieren verhindern kann, eine Feststellung, der sie eine noch erheblichere Bedeutung für die Resorption der Fette als der Löslichkeit der Fettsäuren in Galle zumessen. Dieses Lösungsvermögen der Galle für große Quantitäten Fettsäuren ist übrigens nicht nur auf die Gallensalze, sondern auch auf das Lecithin und Cholesterin in der Galle zurückzuführen. Mit dem Fehlen der Galle im Darme muß daher die Resorptionsfähigkeit der an sich schwer löslichen freien Fettsäuren beträchtlich erschwert werden.

3. Die bei der Fettspaltung frei gewordenen Fettsäuren können sich mit dem Alkali des Darm- und Pankreassaftes und der Galle zu Seifen verbinden, welche für die Emulgierung des Fettes von großer Bedeutung sind. Man kann hier auf den bekannten Vorlesungsversuch verweisen, wonach reines, neutrales Olivenöl mit Sodalösung keine dauerhafte Emulsion gibt, während die Mischung von Sodalösung mit dem gewöhnlichen käuflichen Olivenöl, welches stets freie Fettsäuren enthält, eine äußerst feine und dauerhafte Emulsion von milchähnlicher Beschaffenheit bewirkt. Durch diese Emulgierung wird das fein verteilte Fett der Spaltung durch die Pankreaslipase besonders zugänglich gemacht.

Im übrigen ist zu betonen, daß die Galle für die ausgiebige Resorption der Fette allein nicht genügt, sondern der Mitwirkung des Pankreassaftes bedarf. So hat schon Claude Bernard[4]) bei Kaninchen, bei denen der Ductus choledochus in den Dünndarm oberhalb des Pankreasganges einmündet, gezeigt, daß nach fettreicher Nahrung die Chylusgefäße des Darmes in dem Raum zwischen Ductus choledochus und Pankreasgang durchsichtig sind und erst chylös getrübt erscheinen unterhalb der Einmündungsstelle des Pankreasganges. Dastre[5]) hat bei Hunden die gleichen anatomischen Verhältnisse dadurch herzustellen versucht, daß er nach Unterbindung des Choledochus eine Kommunikation der Gallenblase mit einer Dünndarmschlinge unterhalb der Einmündungsstelle des Pankreasganges anlegte. Auch hier zeigte sich bei der Fettverdauung, daß die Chylusgefäße erst unterhalb der Gallenblasen-Dünndarmfistel milchig-weiß erschienen. Es geht somit hieraus hervor, daß die Galle nicht für sich allein ohne den Pankreassaft und ebenso umgekehrt der Pankreassaft nicht ohne die Galle eine durch eine Fettemulsion in den Lymphgefäßen erkennbare Resorption von Fett zu bewirken vermag.

4. Ob neben diesen Eigenschaften der Galle die Galle noch die Fähigkeit besitzt, die Oberfläche der Darmzotten für Fette benetzbar zu machen, und die Darmepithelien zur aktiven Aufnahme des Fettes und seiner Spaltungsprodukte anzuregen, ist bisher wenig geklärt. Für eine solche Möglichkeit sind besonders Heidenhain und Voit[6]) eingetreten.

5. Die von Wieland und Sorge[7]) entdeckte bemerkenswerte Eigenschaft der Desoxylcholsäure, mit höheren Fettsäuren und zahlreichen anderen orga-

[1]) Moore u. Rockwood: Zitiert nach Pflüger.

[2]) Pflüger: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 80, 81, 82, 85, 88, 89 u. 90. Dort ausführliche Literaturangaben.

[3]) Zitiert nach Pflüger: Vgl. vorige Fußnote.

[4]) Claude Bernard: Mémoire sur le pancréas. Paris 1859.

[5]) Dastre: Arch. de physiol. norm. et pathol. Bd. 22, S. 315. 1890.

[6]) Heidenhain: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 43, Suppl.-Bd. 1. 1888. — Voit: Festschr. f. Bischoff, S. 104. Über die Bedeutung der Galle für die Resorption der Fette. Beitr. z. Biol. Stuttgart: Cotta 1882.

[7]) Wieland u. Sorge: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 97, S. 1.

nischen Verbindungen festgefügte und wasserlösliche Additionsprodukte zu bilden, beleuchtet die wichtige physiologische Bedeutung der Galle für die Resorption solcher Stoffe, die auch nicht durch die Verdauungsvorgänge zur Lösung gebracht werden. Diese Fähigkeit der Desoxycholsäure, mit wasserunlöslichen Stoffen, wie Cholesterin, Strychnin, Neutralfett u. a., wasserlösliche Körper zu liefern, hat Wieland als Choleinsäureprinzip bezeichnet. Hierdurch wird auch die Resorption von unverseiftem Fett verständlich, und die Aktivierung der Darmlipase durch die Galle dürfte damit zusammenhängen, daß das durch Bindung an Desoxycholsäure zur Lösung gebrachte Fett der Einwirkung des Enzyms leichter zugänglich gemacht wird. Auch bei der Cholesterinresorption kann dieser Mechanismus möglicherweise eine Rolle spielen. Durch dieses Choleinsäureprinzip findet die enterale Resorption von in Wasser unlöslichen Substanzen eine Erklärung, und daraus läßt sich zugleich für die Galle die wichtige physiologische Aufgabe ableiten, Stoffe, die nicht wasserlöslich sind und auch nicht durch die Verdauung in wasserlösliche Körper überführt werden, durch die Darmwand als wasserlösliche Additionsprodukte mit Desoxycholat als sog. Choleinsäureverbindungen durch die Darmwand hindurch zu transportieren. Schönheimer[1]) konnte dementsprechend zeigen, daß eine Zugabe von Na-Desoxycholat die Fett- und Cholesterinresorption stark steigert.

Der Einfluß der Galle auf die Eiweißverdauung besteht zunächst in einer Hemmung der Pepsinwirkung, die durch die alkalische Reaktion der Darmsekrete, einschließlich der Galle, aufgehoben wird. Zum Teil fallen hierbei die durch Salzsäurepepsin vorverdauten Eiweißkörper mit der Änderung der Reaktion aus, wobei das Pepsin mitgerissen wird. Durch das Zusammentreten der Salzsäure des Magens mit den Gallensäuren findet daneben eine Ausflockung der Gallensäuren statt, wodurch gleichfalls Pepsin niedergerissen wird. Ferner soll auch durch die Galle nach Untersuchungen von Bruno[2]), Zuntz und Ussow[3]) u. a. die Trypsinverdauung gefördert werden.

Nach Ellenberger und V. Hofmeister[4]) soll die Galle auch die Wirkungen der Diastase des Pankreassaftes steigern; die begünstigende Wirkung der Galle auf die diastatischen Leistungen des Pankreassaftes soll an die gallensauren Salze gebunden sein. Eine tryptische Wirkung kommt der Galle nicht zu, wohl aber eine diastatische, die bei einigen Haustieren ziemlich beträchtlich entwickelt ist [v. Wittig, Kauffmann[5])].

Die der Galle früher zugeschriebenen antiseptischen Eigenschaften gründeten sich auf die Beobachtungen, daß bei fehlender Galle im Darm vermehrte Fäulniserscheinungen im Bereich des Magen-Darmtraktus auftreten können. Diese Anschauung trifft jedoch nicht zu, da die fäulnishemmende Wirkung der Galle zu gering und viel zu wechselnd ist [vgl. Neilson und Meyer, van der Reis[6])], als daß sie im lebenden Organismus eine nennenswerte Rolle spielen könnte. Außerdem dürfte sich die Beobachtung der gesteigerten Fäulnisprozesse im Darm bei abgeleiteter Galle dadurch erklären, daß mit der mangelhaften Resorption des Fettes im Darmkanal die Entwicklungsbedingungen für die Fäulnisbakterien sehr begünstigt werden; wenigstens hat man zeigen können, daß Gallenfisteltiere

[1]) Schönheimer: Biochem. Zeitschr. Bd. 147. 1924.

[2]) Bruno: Arch. d. scienc. biol. de St. Pétersbourg Bd. 7; zitiert nach Hammarsten: Lehrb. d. physiol. Chem.

[3]) Zuntz u. Ussow: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1900.

[4]) Ellenberger u. Hofmeister: Handb. d. vergl. Physiol. d. Haussäugetiere. 1890.

[5]) v. Wittig: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 6, S. 181. 1872. — Kauffmann: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 41, S. 600. 1890.

[6]) Neilson u. Meyer: Journ. of infect. dis. Bd. 28, Nr. 5, S. 542. 1921. — van der Reis: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 86, S. 337. 1921.

und ebenso Menschen mit komplettem Choledochusverschluß in ihrem Darmrohr keine stärkeren Fäulnisprozesse aufzuweisen haben als normale Individuen, wenn das Fett aus der Nahrung weitgehend entzogen wird.

Schließlich darf nicht die motorisch erregende Wirkung der Gallensäuren auf den Dickdarm unerwähnt bleiben [Singer und Gläßner[1])]. Nach Asher und Schüpbach[2]) übt die Galle einen Einfluß auf die Darmperistaltik derartig aus, daß die Dünndarmperistaltik gehemmt, die Dickdarmperistaltik beschleunigt wird.

VI. Die Giftwirkung der Galle.

Was an Beobachtungen über eine Giftwirkung der Galle bei Zufuhr in das Versuchstier vorliegt, gestattet keine Übertragung auf die Verhältnisse beim kranken Menschen mit lang anhaltendem kompletten Choledochusverschluß. Die Beobachtungen von Bouchard, Bruin und Kingg[3]) über eine Giftwirkung des Bilirubins auf das Kaninchen erklären sich mit größter Wahrscheinlichkeit aus der alkalischen Reaktion der Lösungsflüssigkeit des Gallenfarbstoffes. Auch die Befunde über die Toxizität der Gallensäuren gestatten keine Übertragung auf die Verhältnisse des schwer ikterischen Organismus. Eine hämolytische Wirkung in vivo, wie sie im Reagensglase beobachtet worden ist, kommt den Gallensäuren nicht zu, da ihre Konzentration im Blute hierfür in der Regel viel zu gering sein dürfte [Morawitz und Bierich[4]), Rosenthal und Wislicki[5])] und auch das Vorhandensein von Serumeiweißkörpern eine blutzerstörende Wirkung der Gallensäuren verhindert.

Während Gallensäuren erst bei einer Konzentration um 0,5% im Reagensglase Störungen des Gerinnungsmechanismus auslösen und hämolytische Wirkungen entfalten, geht die Gallensäurenkonzentration des ikterischen Blutes nach Rosenthal und Wislicki[5]) nicht über 12 mg-% hinaus. Außerdem spricht gegen eine Giftwirkung der Galle in dem als Cholämie bezeichneten terminalen Vergiftungszustand, daß beim chronischen Resorptionsikterus die Gallensäurenproduktion sehr stark absinkt [Bischoff, Yeo, Schmidt und Merril, Master, Broun und Rous[6])]. Die sog. Cholämie ist vielmehr eine Autointoxikation durch Leberinsuffizienz.

Nur beim Gallenascites im Anschluß an Gallengangsrupturen kann es infolge massiger intraperitonealer Resorption von Gallensäuren zu einer tödlichen Gallensäurenintoxikation, einer echten Cholämie kommen [Rosenthal, Wislicki und Melchior[7])].

Auf die Wirkung der Gallensäuren im kranken Menschen wird die Verlangsamung der Schlagfolge des Herzens beim Ikterus zurückgeführt. Sie kommt durch Einwirkung auf den nervösen, nicht auf den muskulären Apparat des Herzens zustande [Glur, Meltzer und Salant[8])]. Durch die Untersuchungen von Brandenburg, Nobel und Rothberger[9]) ist festgestellt, daß die Gegend

[1]) Singer u. Gläßner: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 18, S. 192. 1912.
[2]) Asher u. Schüpbach: Zeitschr. f. Biol. Bd. 51, S. 1. 1908.
[3]) Bouchard: Zitiert nach Eppinger: Der Ikterus, S. 110. — Bruin: Ref. in Schmidts Jahrb. Bd. 234, S. 237. 1892. — Kingg: Journ. of exp. med. Bd. 11, S. 673. 1909.
[4]) Morawitz u. Bierich: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 56, S. 115. 1907.
[5]) Rosenthal u. Wislicki: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 117, S. 8. 1926.
[6]) Schmidt u. Merril: Journ. of biol. chem. Bd. 58, Nr. 2. 1923. — Master, Broun u. Rous: Journ. of exp. med. Bd. 37, S. 685. 1923.
[7]) Rosenthal, Wislicki u. Melchior: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1927.
[8]) Glur: Zeitschr. f. Biol. Bd. 52, S. 479. 1909. — Meltzer u. Salant: Journ. of exp. med. Bd. 8, S. 127. 1906.
[9]) Brandenburg: Berl. klin. Wochenschr. 1903, S. 38. — Nobel u. Rothberger: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 4, S. 286. 1916.

des Sinusknotens besonders empfindlich auf Gallensäuren reagiert, und daß durch die Gallensäuren sensible Herznerven erregt werden, die reflektorisch die Vagusfasern beeinflussen. Biedl und Kraus[1]) nehmen auch einen erregenden Einfluß der Gallenbestandteile auf das Vaguszentrum an. Die Angabe Ashers[1]), wonach die Cholate als physiologisches Leberhormon zu betrachten sind, das im gesunden Organismus in minimalen Konzentrationen die Herzaktion reguliert, bedarf noch weiterer Untersuchungen. Der Juckreiz beim Stauungsikterus, der lange Zeit auf die Wirkung der im Blute kreisenden Gallensäuren bezogen wurde, dürfte nicht auf die Gallensäuren, sondern auf noch unbekannte intermediäre Substanzen zurückzuführen sein [vgl. Eppinger[2])]. Auch die sog. cholämischen Blutungen sind nicht etwa Folgen einer Gallensäurenüberladung des Blutes, da die Gallensäuren im Reagensglase nur in hohen, beim Ikteruskranken wohl nie verwirklichten Konzentrationen die Blutgerinnung verzögern. Sie stellen ein komplexes Phänomen dar, bei welchem Funktionsstörungen der Leber sowie Schädigungen der Gefäßwandfunktion in erster Linie in Rechnung zu ziehen sind. [Nolf[3]), Morawitz[4]), Schulz und Scheffer[5])].

VII. Die Entstehung der Gallensteine.

Es können in diesem Abschnitte nur in großen Umrissen unsere heutigen Kenntnisse von der Entstehung der Gallensteine skizziert werden. Die angegebene Literatur vermittelt eine tiefer gehende Orientierung über die hier sich ergebende und noch im Fluß befindlichen Problemstellungen. Schon Thudichum[6]) und Naunyn[7]) haben betont, daß die Galle nicht als eine einfache wässerige Lösung aufzufassen ist. Man braucht u. a. nur daran zu erinnern, daß Bilirubin und Cholesterin in Wasser unlöslich sind, und daß es besonderer Kondensationsverfahren (Porges und Neubauer, Stern) bedarf, um Hydrosole, das ausgesprochen hydrophoben Cholesterins zu gewinnen, während sie in der Galle selbst in erheblichen Konzentrationen vorhanden sind; ferner, daß man z. B. zu Galle beträchtliche Mengen Kalkwasser (bis zum gleichen Volumen) hinzufügen kann, ohne daß Bilirubinkalk ausfällt, und daß der Kalkgehalt der Galle an sich stets ausreichen würde, um ein Bilirubinkalksediment hervorzurufen. Wenn trotzdem nicht das völlig unlösliche Calciumsalz des Bilirubins auftritt, so besteht der schon von Naunyn gezogene Schluß zu Recht, daß die Löslichkeit des Bilirubinkalks von der Konzentration seiner beiden Komponenten in sehr weiten Grenzen unabhängig ist, und daß in der Galle Substanzen sind, die das Ausfallen des Bilirubinkalks verhindern können. Solche Substanzen sind z. B. die gallensauren Alkalien und die Seifen.

Ebensowenig wie nach Einengung von Menschen- und Hundegalle eine Ausfällung von Bilirubinkalk erfolgt, entsteht auch selbst nach Eintrocknen

[1]) Biedl u. Kraus: Zentralbl. f. inn. Med. 1898. Nr. 47. — Asher, Schweizer med. Wochenschr. 1926. Nr. 38.
[2]) Eppinger: Der Ikterus. Handb. d. inn. Med. Herausgeg. von Kraus-Brugsch.
[3]) Nolf: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderkrankh. Bd. 10. 1913.
[4]) Morawitz: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 56, S. 115. 1907.
[5]) Schulz u. Scheffer: Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 29.
[6]) Thudichum: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 156, S. 384. 1899.
[7]) Naunyn: Klinik der Cholelithiasis. Leipzig 1892. — Naunyn: Zusammenfassende Literatur bis 1921: Die Gallensteine, ihre Entstehung und ihr Bau. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 33, H. 1. Weitere Arbeiten: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 93, S. 115. 1922; Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 37, S. 1244; Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 36, S. 1. 1923; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 96, S. 145. 1923. Ordnung der Gallensteine. Jena: Gustav Fischer 1924. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 102, S. 1. 1924.

und Wiederlösung der Galle ein Niederschlag von Cholesterin (Naunyn). Auch hier sind es unter anderem die gallensauren und fettsauren Alkalien, Neutralfett, Lecithin, die in einem komplizierten, sich gegenseitig beeinflussenden Lösungssystem das Ausfallen des Cholesterins in weitgehender Unabhängigkeit von seiner Konzentration verhindern.

Die Feststellung der Bedingungen, unter denen es in der Galle zu Ausfällungen kommt, ist nicht ohne die Kenntnis der mannigfachen Sondereinflüsse seitens der Gallenkolloide möglich [Schade[1])].

Wie unsere Kenntnisse über die kolloidale Struktur der normalen Galle nicht über Anfänge hinausgekommen sind, so sind auch die Einblicke in die zur Sedimentbildung und damit zur Steinkernentstehung führenden Entmischungsvorgänge in der Galle auch heute noch recht lückenhaft geblieben.

Den Ausgangspunkt für die moderne Forschung der Gallensteinbildung bildet das Naunynsche Werk: „Die Klinik der Cholelithiasis". Die gänzliche oder teilweise Behinderung des Abflusses aus der Gallenblase und die hierdurch bedingte *Stauung* der Galle in derselben stellt eine der notwendigen Bedingungen jeder Gallensteinbildung dar. Hinzu kommt als weiterer Kausalfaktor eine ascendierende oder descendierende hämatogene *Infektion* der Gallenwege, besonders der Gallenblase mit Bact. coli. Dieser Infekt erzeugt die lithogene Cholangie, den steinbildenden Katarrh der Gallenblasenschleimhaut. Hierbei braucht es trotz des Infektes nach der Heilung zu keinen bleibenden anatomischen Veränderungen und zu keinem Verbleiben der Infektionserreger in den Gallenwegen zu kommen. In ihren ersten Anfängen stellen nach Naunyn die Gallensteine ein direktes Sekretions- oder Zerfallsprodukt der durch die Entzündung geschwollenen und abgestoßenen Epithelien der Gallenwege dar. Bei Cholecystitis findet man das Protoplasma der Gallenblasenepithelien mit Myelinkonglomeraten oder Fetttröpfchen erfüllt. Sie sollen nach Naunyn von den Zellen ausgestoßen werden und sich zu größeren Klumpen von reinem Cholesterin zusammenballen und damit die erste Anlage der Gallensteine bilden. Die weitere Entwicklung der Konkremente wird bewirkt 1. durch Auflagerung neuer Schichten, auch von Kalk, der gleichfalls als Produkt der entzündlich gereizten Gallenblasenschleimhaut aufgefaßt wird, und 2. durch fortgesetzte Infiltration der Steine mit auskrystallisierendem Cholesterin. Die großen krystallinischen Cholesterinsteine, die sog. Solitärsteine, werden mit Meckel von Hemsbach[2]) als sekundäre Bildungen angesehen, entstanden durch nachträgliche Infiltration mit Cholesterin, das durch Infiltrationskanäle in den Gallenstein eindringt und allmählich durch Auskrystallisieren den Bilirubinkalk verdrängt. Neuerdings gibt allerdings Naunyn auch das primäre Vorkommen reiner Cholesterinsteine in manchen Fällen zu.

Gegenüber der gemeinsamen entzündlichen Ursache aller Gallensteinbildungen nach Naunyn unterscheiden Aschoff und Bacmeister[3]) Konkrementformen nichtentzündlicher und entzündlicher Genese. Zu ersteren gehören die reinen oder radiär gebauten Cholesterinsteine, die wegen ihres isolierten Vorkommens in der Einzahl schon von Meckel als Cholesterinsolitäre bezeichnet wurden. Für sie ist nach Aschoff und Bacmeister eine *Störung des Cholesterinstoffwechsels*, und zwar im Sinne einer vorübergehend stark erhöhten Ausscheidung von Cholesterin durch die Galle, verantwortlich zu machen. Sie bekennen sich damit wieder zur alten Dyskrasienlehre, zur Cholesterindiathese als Grundlage der in aseptischer Galle primär entstehenden Cholesterinsteine. Während nach Aschoff-

[1]) Schade: Die physikalische Chemie in der inneren Medizin. Dresden u. Leipzig: Th. Steinkopff 1923. Dort im Kapitel „Leber- und Gallenkrankheiten" ausführliche Literatur.
[2]) Meckel v. Hemsbach: Mikrogeologie. Herausgeg. von Billroth. Berlin 1856.
[3]) Aschoff u. Bacmeister: Die Cholelithiasis. Jena: Gustav Fischer 1907.

Bacmeister die solitären Cholesterinsteine stets in einer aseptischen Gallenblase entstehen sollen, sollen die gemischten Cholesterinpigmentkalksteine, die sog. falschen Kombinationssteine sowie die echten Kombinationssteine, die aus dem Cholesterinsolitär hervorgehen, stets die Folge einer Infektion der gestauten Galle sein. Unter dem Einfluß des stark kalkhaltigen entzündlichen Exsudates der Gallenblasenschleimhaut und unter infektiöser Zersetzung der Galle kommt es einmal zu Niederschlagsbildungen von cholesterinreichen Pigmentkalkmassen, die eine in Schichten sich aufbauende Schale von Cholesterin und Pigmentkalk um den radiären Cholesterinstein als Kern herumbauen [Aschoff[1])]. Da der echte Kombinationsstein einen radiären Cholesterinsolitärstein voraussetzt, so pflegt der echte Kombinationsstein auch der größte Stein in der gallensteinhaltigen Blase zu sein. Daneben bilden sich aus den sich niederschlagenden Pigmentkalkmassen zahlreiche bis zu vielen Hunderten vorkommende selbständige Konkremente, die aber des radiären Cholesterinsteines als Kern entbehren, die runden, tonnenförmigen oder facettierten Cholesterinpigmentkalksteine, die auf der Schnittfläche durch ihre Schichtung auffallen und in ihrer Schichtung mit den peripheren Schichten des echten Kombinationssteines übereinstimmen, mit denen sie ja auch gleichzeitig entstanden sind.

Für die Schichtenbildungen der Cholesterinpigmentsteine und die peripheren Schalenschichten des aus dem reinen Cholesterinsolitär hervorgegangenen echten Kombinationssteines eröffnen, worauf besonders zuerst Aschoff[2]) hingewiesen haben dürfte, die von Liesegang[3]) erforschten rhythmischen Fällungen in kolloidalen Systemen bei Diffusionsvorgängen ein tieferes Verständnis. Sie dürften bei der Entstehung der Facetten der Gallensteine vielleicht eine größere Rolle spielen als die Verhältnisse des mechanischen Druckes, wodurch die Steine in noch weichem Zustande durch Pressungen Schichtungen erfahren könnten. Auch Naunyn mißt mit gewissen nicht prinzipiellen Modifikationen den Vorgängen der Liesegangschen Ringschichtbildung eine große Bedeutung für die Genese der konzentrischen Ringanschichtung bei. Besonders sei hier auf die Naunynsche Arbeit: „Weiteres über den Umbau der Gallensteine“ (Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 93. 1922) verwiesen.

Es sind vor allem drei verschiedene Steinbildungen, die man nach Aschoff nach ihrer Ätiologie und ihrer formalen Genese beim Gallensteinleiden voneinander abgrenzen muß: der radiäre Cholesterinstein, die geschichteten Cholesterinpigmentkalksteine und der große Kombinationsstein mit einem radiären Cholesterinstein als Kern und Schichten von Cholesterinpigmentkalk als Schale. In Übereinstimmung mit Meckel v. Hemsbach und Naunyn ist die notwendige Voraussetzung für die Entstehung aller Steine die Stauung. Vereinigt sich die Gallenstauung mit einer Cholesterindiathese, so bildet sich der radiäre Cholesterinstein; tritt zu der Stauung eine Galleninfektion hinzu, so entstehen die geschichteten Cholesterinpigmentkalksteine; spielt sich ein entzündlicher Prozeß in einer bereits einen radiären Cholesterinstein enthaltenden Gallenblase ab, so bildet sich durch Apposition von Cholesterinpigmentkalk der echte Kombinationsstein (vgl. Lütkens).

Während die ebengenannten Hauptgruppen von Steinbildungen in der Gallenblase entstehen, werden die erdigen Pigmentsteine, die im wesentlichen

[1]) Aschoff: Über die Entstehung der Gallenblasensteine. Klin. Wochenschr. Jg. 1, Nr. 27, S. 1345. Bd. 2, S. 957.

[2]) Aschoff: Über rhythmische Fällungen im menschl. Organismus. Festschr. f. Lustig. Florenz 1915.

[3]) Liesegang: Beiträge zu einer Kolloidchemie des Lebens. Dresden: Steinkopff 1912. Geologische Diffusion in Gallerten. Leipzig: Steinkopff 1913.

aus Pigmentmassen, daneben aus Beimengungen von Cholesterin und Kalk sich zusammensetzen, in den Gallenwegen gebildet. Sowohl von Naunyn wie von Aschoff und Bacmeister werden sie ursprünglich nur flüchtig gestreift, und erst von Aschoffs Schüler Torinoumi[1]) werden sie eingehender behandelt. Sind nach Aschoff die reinen Cholesterinsteine ein Beispiel der vorwiegend metabolischen, die Cholesterinpigmentkalksteine ein Beispiel der vorwiegend infektiösen Steinbildung, so sind die erdigen Pigmentsteine in die vorwiegend statischen Steinbildungen einzureihen, bei denen die Gallenstockung aus mannigfachen Ursachen — auch durch Spasmen am Oddischen Sphincter [Westphal[2])] oder am Ductus cysticus (Lütkens) — eine wesentliche kausale Rolle spielt. Ähnlich wie vor ihm Boysen[3]) sieht Rovsing[4]) in diesen Pigmentsteinen ganz allgemein den Anfang für jede Steinbildung in den Gallenwegen. Er gründet seine Theorie darauf, daß er angeblich bei sämtlichen von ihm beobachteten Gallensteinen mit einer Ausnahme einen schwärzlichen Pigmentkern festgestellt habe. Nach Aschoff[5]) trifft diese Behauptung nicht zu. In der Monographie Lütkens und in dem Referat von Aschoff sind die großen Schwächen der Rovsingschen Hypothese dargelegt.

Bezüglich der kolloidchemischen Genese der ersten Anlage und der verschiedenen Formen der Gallensteine bleibt noch eine Fülle von Fragen zu beantworten [vgl. Schade, Lichtwitz[6]), Spiegel-Adolf[7])]. Wohl ist es Schade gelungen, die von Naunyn als Uranlage der Cholesterinsteine angesehenen Myelinkonglomerate auch im Reagensglase in Form des Phänomens der tropfigen Entmischung nachzuahmen. Diese Ausfällung des Cholesterins in Tropfenform tritt am ausgeprägtesten in Cholesterincholatlösungen in die Erscheinung, wenn man als Zusatz Olivenöl, Benzin oder aus der Galle extrahiertes Fett hinzufügt. Welche Vorgänge aber im einzelnen diesen die Gallensteinbildung einleitenden Prozeß in der Blasengalle maßgebend auslösen, ob hier eine Übersättigung der Galle mit Cholesterin oder Fett, Änderungen des Suspensionsmittels, Fortfall anderer Schutzkolloide, elektrische Umladungen u. a. m. die wesentliche Rolle spielen, hierüber ist man von klaren Einblicken noch weit entfernt.

Die physikochemischen Bedingungen der Steinbildung hängen sicherlich zum Teil mit einer Konzentrationsverminderung der die Lösung des Cholesterins vermittelnden gallensauren Salze zusammen. Solche Herabsetzungen der Cholatkonzentration in der Galle können einmal durch Sekretionsstörungen in den Leber-Parenchymzellen, die zu einer verminderten Gallensäureausscheidung führen, bedingt sein, teils durch Resorption der Gallensäuren und Verdünnung der Galle durch entzündliches Exsudat und schließlich durch Zersetzung der Gallensäuren infolge fermentativer Vorgänge und infektiöser Prozesse herbeigeführt werden. Nach dieser Richtung sind die Arbeiten von Thudichum[8]), Gérard[9]), Cramer[10]), Exner und Heyrowski[11]), Licht[12]) zu nennen, wonach

[1]) Torinoumi: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 37. 1924.
[2]) Westphal: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 96, S. 22. 1923.
[3]) Boysen: Über die Struktur und die Pathogenese der Gallensteine. Berlin: Karger 1909.
[4]) Rovsing: Acta chir. scandinav. Bd. 56, S. 103 u. 207. 1923; Ergebn. d. ges. Med. Herausgegeben von Brugsch. Bd. 6. 1925.
[5]) Aschoff: Dtsch. med. Wochenschr. 1926, Nr. 42 u. 43.
[6]) Schade: Die physikalische Chemie in der inneren Medizin. 1923. — Lichtwitz: Die Bildung der Harn- und Gallensteine. Berlin: Julius Springer 1914.
[7]) Spiegel-Adolf: Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 28.
[8]) Thudichum: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 156, S. 384. 1899.
[9]) Gérard: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 1, S. 348. 1905.
[10]) Cramer: Journ. of exp. med. Bd. 9. 1907.
[11]) Exner u. Heyrowski: Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 7.
[12]) Licht: Biochem. Zeitschr. Bd. 153, S. 159. 1924.

Gallensäuren durch Bakterien, besonders der Typhus-Coligruppe in Galle und Bouillon zersetzt werden. Nach Lichtwitz[1]) soll die Wirkung der Bakterien auf die Ausflockung des Cholesterins sich dadurch erklären, daß Bakterienaufschwemmungen den Charakter einer kolloidalen Lösung besitzen und anodisch geladen sind; sie sollen in der Galle eine Säurereaktion erzeugen; sie werden hierdurch kathodisch geladen und fällen nunmehr das in kolloidaler Lösung befindliche Cholesterin infolge Entladung der Cholesterinteilchen durch entgegengesetzt geladene Kolloide aus. Die Säurekoagulation des Cholesterins in der Galle und im Modellversuch an Cholesterinsolen [Porges und Neubauer[2]), Lichtwitz[3]), Stern[4])] wird durch Eiweißbeimengungen sehr begünstigt. Lichtwitz stellt sich vor, daß durch eine Wasserstoffionenkozentration, die selbst zur Ausfällung nicht mehr ausreicht, dem Eiweiß noch eine kathodische Ladung erteilt werden könnte und daß hierdurch die Cholesterinteilchen entladen werden könnten. Nach Stern stellt aber die Ausflockung des Cholesterins aus wässeriger Dispersion und auch in Gegenwart der schützenden Cholate keinen Vorgang des elektrischen Ladungsausgleichs dar, sondern einen Vorgang der Dehydration, indem die Teilchen des hydrophoben Cholesterinsols durch Dehydration von einem anderen Sol, hier dem Eiweiß, koaguliert bzw. sensibilisiert werden. So kann nach Stern der Koagulationsschwellenwert künstlicher Cholesterinsole, der zwischen p_H 4,7 und 5,0 liegt, nach Zusatz ganz geringer Eiweißmengen (ca. 0,01%) bis dicht an den Neutralitätspunkt herangerückt werden.

Ob allein durch eine Verschiebung der Wasserstoffionenkonzentration eine zur Steinbildung führende Ausfällung von Steinbildnern herbeigeführt werden kann, wie es die Versuche von Rous, McMaster und Drury[5]) nahelegen, bedarf noch weiterer Klärung, da die von ihnen beobachteten Konkrementbildungen den für die menschlichen Gallensteine charakteristischen Aufbau völlig vermissen lassen (Aschoff).

[1]) Lichtwitz: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 92, S. 100. 1907; Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 12; Beih. z. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 30, S. 1. 1922.

[2]) Porges u. Neubauer: Biochem. Zeitschr. Bd. 7, S. 152; Kolloid-Zeitschr. Bd. 5, S. 301. — Neubauer u. Porges: Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 23.

[3]) Lichtwitz: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 72, S. 215; Handbuch von Kraus-Brugsch, Pathologie und Therapie Bd. I, 1.

[4]) Stern: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 112, S. 129. 1926.

[5]) Rous, Mc Master and Drury: Journ. of exp. med. 1924, Bd. 39, Nr. 1, S. 77—116 u. Nr. 3, S. 403.

Fermente der Verdauung.

Von

P. Rona und **H. H. Weber**

Berlin Rostock

Zusammenfassende Darstellungen.

Oppenheimer, C.: Die Fermente und ihre Wirkungen. Nebst einem Sonderkapitel Physikalische Chemie und Kinetik von R. Kuhn. 5. Aufl., 2 Bände. Leipzig: G. Thieme 1925/26. — Euler, Hans v.: Chemie der Enzyme in drei Teilen. München: J. F. Bergmann 1925. — Waldschmidt-Leitz, Ernst: Die Enzyme. Braunschweig: Fr. Vieweg u. Sohn 1926. — Bayliss, W. M.: The nature of enzyme action. 5. Aufl. London: Longmans, Green and Co. 1925. — Falk, K. G.: The chemistry of enzyme actions. 2. Aufl. Amer. chem. Society. Monograph series. New York 1924.

I. Fettspaltende Fermente.

Allgemeine Spezifität.

Die Fettverdauung findet bei den Warmblütern im Magen und Darm bis zur Ileocöcalklappe statt.

Dort werden die Fettsäureester der verschiedensten chemischen Gruppen gespalten. So wird die Esterbindung niederer Alkohole mit fast allen ein- und zweibasischen gesättigten Fettsäuren vom Äthyl[1]) oder Methylacetat an bis zu den entsprechenden Stearaten[2]) gelöst. Genau so liegen die Verhältnisse bei den Mono-, Di- und Triglyceriden[3]). Daß auch die Glyceride ungesättigter Fettsäuren der Spaltung unterliegen — und zwar besonders gut — ist vom Triolein[4]) bekannt. Auch von einzelnen Vertretern der Estergruppen: hochmolekularer Alkohol- und Fettsäure [z. B. Cholesterinester[2, 5])] und aromatische Ester [z. B. Benzylacetat[3]), Tropasäureester[6])] ist die Verseifbarkeit im Verdauungstraktus festgestellt. Hiernach scheinen die fettspaltenden Fermente völlig unberührt vom sonstigen Bau des Substratmoleküls nur auf die Sprengung der Esterbindung eingestellt zu sein. Dies widerspricht im gewissen Sinne den Anschauungen von der Spezifität der Fermentwirkungen.

Die esterspaltenden Enzyme zeigen aber doch eine gewisse Spezifität, nur nach anderen Gesichtspunkten, als denen der obigen Einteilung. So sei

[1]) Heritsch: Über die zersetzende Einwirkung des Pankreas auf Essigäther. Zentralbl. f. med. Wissensch. 1875, S. 449.

[2]) Abderhalden u. Weil: Studien über Lipase. Fermentforschung Bd. 4, S. 76. 1920.

[3]) Terroine: Contr. à la conn. de la phys. des substr. grasses. Ann. et bull. de la soc. roy. des sciences méd. et natur. de Bruxelles (10) Bd. 4, S. 1, S.-A. 1919.

[4]) Morel u. Terroine: Recherches sur la lipase pancr. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 14, S. 58. 1912.

[5]) Thannhauser: Über den Cholestearinstoffwechsel. Arch. f. klin. Med. Bd. 141, S. 290. 1923.

[6]) Willstätter, R., u. F. Memmen: Vergleiche von Leberesterase mit Pankreaslipase. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 138, S. 216. 1924.

erwähnt, daß bei den zweibasischen Fettsäuren von den Diätylestern der Malonsäure (3 C-Atome) und Bernsteinsäure (4 C-Atome) nur *ein* Alkohol abgespalten wird[1]), von denen der Glutar- und Adipinsäure (5 und 6 C-Atome)[2]) dagegen beide Esterbindungen gelöst werden, während die der Sebacinsäure (10 C-Atome)[3]) überhaupt unangreifbar sind. Wie scharf die lipatischen Fermente auf ganz bestimmte Substratkonfigurationen eingestellt sind, zeigt am deutlichsten ihre ganz einseitige Bevorzugung einer von zwei stereoisomeren optischen Antipoden, auf die weiter unten in anderem Zusammenhang noch einzugehen sein wird.

Lipase und Esterase.

Ferner wechselt auch bei den Estern, die an sich gespalten werden, die Umsatzgeschwindigkeit von Substrat zu Substrat[4]). Diese so fein abgestimmte Abhängigkeit vom Bau des Estermoleküls könnte zu folgendem Gedanken verführen: in lipatischen Systemen befinden sich zahlreiche Fermente, für jedes Substrat oder wenigstens für jede nach unserer chemischen Einteilung zusammengehörige Substratgruppe je eins. Einen Weg dieser Art hat man auch tatsächlich einzuschlagen versucht, besonders zu einer Zeit, als noch nicht genau bekannt war, welche große Zahl von Substraten den esterspaltenden Fermenten zugänglich sind, als man noch mit zwei Substratgruppen rechnete, den niederen Estern und den Neutralfetten: man glaubte nämlich gefunden zu haben, daß im Gegensatz zum Pankreassaft, der natürliche Fette gut spaltet, in manchen anderen Organen (Blut) ausschließlich einfache niedere Fettsäurecester gespalten würden; und so sah man denn in diesen Organfermenten den Prototyp reiner Esterasen, gegenüber den echten Lipasen etwa der Verdauungssäfte. Auch das fettspaltende, dem Intermediärstoffwechsel dienende Ferment der Leber würde zum Esterasetypus gehören, da es natürliche Fette nicht und niedere Glyceride nur wenig im Verhältnis zu einfachen Estern spalten sollte (s. u.). Außerdem erschien es nicht unrationell, die niederen Ester als Substratgruppe eines Ferments zusammenzufassen, die hochmolekularen Fette als Objekt eines andern. Zeigen doch diese beiden Gruppen zwar weniger in chemischer, wohl aber in physikochemischer Beziehung eine gewisse Zusammengehörigkeit. Die niedrigen Ester sind wasserlöslich, die natürlichen Fette nicht. Diese gedankliche Zerlegung lipatischer Systeme in eine Esterase und eine Lipase bietet Erklärungsmöglichkeiten für manche Befunde an Verdauungssäften. Wenn z. B. Pankreassaft einer und derselben Tierart im Verhältnis zur Geschwindigkeit der Fettspaltung niedere Ester einmal rascher, einmal langsamer spaltet[5]), so kann man dies als von Fall zu Fall verschiedenes Mischungsverhältnis der Esterase und der echten Lipasekomponente im Pankreassaft deuten.

Doch erscheint diese Ansicht, man habe gerade mit den beiden ebengenannten Fermenten in den esterspaltenden Systemen zu rechnen, bei Berücksichtigung der neueren Forschungsergebnisse unbegründet, und sogar unhaltbar.

[1]) Chrisman, A., u. H. B. Lewis: Lipase. Studies I. Journ. of biol. chem. Bd. 47, S. 495. 1921.

[2]) Hyde, F. C., u. H. B. Lewis: Lip. stud. Journ. of biol. chem. Bd. 56, S. 7. 1921.

[3]) Terroine: Zitiert auf S. 910.

[4]) Diese Geschwindigkeitsänderung folgt sogar teilweise regelmäßigen Änderungen im Bau des Substratmoleküls. Tri-Di-Monoglyceride werden nach Terroine (zitiert auf S. 910) in dieser Reihenfolge mit abnehmender Schnelligkeit vom Pankreassaft zerlegt. Von der Fettsäurekette hängt die Spaltung nach demselben Autor (zitiert auf S. 910) in der Weise ab, daß mit ihrer Verlängerung die Spaltungsgeschwindigkeit wächst, bis zur Laurinsäure ($C_{12}H_{24}O_2$), dann rapide abnimmt.

[5]) Löwenhart, A. S.: In the ester splitting animal enzymes. Journ. of biol. chem. Bd. 2, S. 427. 1906—1907.

1. Es gibt nach dem heutigen Stande unseres Wissens gar keine *reine* Esterase: Im Blut, wo man sie früher nachgewiesen zu haben glaubte, haben verfeinerte Methoden auch Triglycerid(Tributyrin)spaltung aufgezeigt[1]), in der Leber sogar eine —allerdings sehr langsame — Verseifung natürlicher Fette[2]).

2. Anderseits spaltet Pankreaslipase — früher für den Prototyp wahrer Lipasen gehalten — wie alle tierischen esterspaltenden Fermente natürliche Fette schlechter als die weniger hohen Glyceride (vgl. S. 910, Anm. 4).

3. Es entfällt überhaupt die Möglichkeit, die Substrate in zwei scharf unterschiedene Gruppen zu trennen, deren jede von je einem Ferment angegriffen wird, da z. B. Pankreassaft alle Substrate vom niedersten Ester bis zu den natürlichen Fetten in kontinuierlichem Wechsel der Spaltungsgeschwindigkeit angreift, ohne daß zwischen Ester und Glyceriden oder niederen und höheren Glyceriden ein deutlicher Sprung auftritt[3]).

Es scheint, als ob in lipatischen Systemen kein Gemenge von Einzelfermenten, sondern ein sehr vielseitiges Ferment vorliegt. Diese Vielseitigkeit ist am besten durchforscht an der Pankreaslipase, die alle die oben angeführten Ester (s. S. 910) spaltet. Willstätter konnte zeigen, daß im Pankreassaft anscheinend ein einziges Ferment auf „hohe Glyceride und niedrige, auf Ester einwertiger Alkohole wie auf Glycerinester spaltend wirkt, auf wasserlösliche Ester und auf unlösliche Substrate“[4]). Er fand nämlich, daß das Verhältnis der Spaltungsgeschwindigkeiten (der Pankreaslipase) für Triolein, Triacetin und Buttersäuremethylester beim Pferd, wie beim Schwein konstant und dasselbe ist.

Der Widerspruch zu den obenzitierten Ergebnissen Loewenharts, nach denen dieses Verhältnis beträchtlich schwankt, erklärt sich daraus, daß Willstätter die Wirkung des Ferments unter ausgleichender Hemmung und Aktivierung maß. Er hatte festgestellt, daß die spaltende Kraft der Lipase im höchsten Maße von ihren Begleitkörpern (Gallensalzen, Eiweißkörpern, Seifen, Peptiden u. a.) abhängt. Diese wirken, je nach ihrer Art, Konzentration, der [H] des Milieus und auch, worauf es hier ankommt, nach der Art des Substrats ganz verschieden spaltungshemmend oder aktivierend. Während z. B. Albumin allein die Hydrolyse von niedrigen Glyceriden auch bei alkalischer Reaktion hemmt[5, 4]), oder bei maximaler Aktivierung durch Ca-Seifen unbeeinflußt läßt, fördert es die Trioleinspaltung[6]); in Kombination mit Ca-Seife aktiviert ferner Eiweiß die Hydrolyse *dieses* Substrates (des Trioleins) und des Buttersäuremethylesters viel energischer, als Ca-Seife allein[4]).

Je nach der Art seiner natürlichen Beimengungen muß also ein roher Pankreassaft mehr auf das eine oder andere Substrat eingestellt sein.

Bei seinem angeführten Vergleich hat Willstätter diese wechselnden Begleitstoffeinflüsse so eliminiert, daß er für jedes der von ihm untersuchten Substrate einzeln ein System der maximalen Aktivierung durch künstliche Zusätze ausprobierte, das jeden Einfluß der natürlichen Begleiter der Lipase übertönte

[1]) Rona, P., u. Z. Bien: Esterase des Blutes VI. Biochem. Zeitschr. Bd. 64, S. 13. 1914. Rona, P., u. L. Michaelis: Über Ester- und Fettspaltung usw. Ebenda Bd. 31, S. 345; Bd. 49, S. 249. 1913.

[2]) Willstätter, R., u. F. Memmen: Zitiert auf S. 910.

[3]) Morel u. Terroine: Zitiert auf S. 910.

[4]) Willstätter, R., u. F. Memmen: Über die Wirkung der Pankreaslipase auf verschiedene Substrate. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 133, S. 229. 1924.

[5]) Willstätter, R., u. F. Memmen: Stalagmometrische Bestimmung der lipatischen Tributyrinhydrolyse. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 129, S. 1. 1923.

[6]) Willstätter, R., L. Waldschmidt-Leitz u. F. Memmen: Bestimmung der pankreatischen Fettspaltung. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 125, S. 93. 1925.

(Näheres s. u.). Diese Anordnung gestattet auch, die hydrolytische Kraft weitgehend gereinigter Lipasen mit dem Rohferment zu vergleichen.

Auf diese Weise zeigte Willstätter ferner, daß das am Rohferment festgestellte Verhältnis der Spaltungsgeschwindigkeiten für verschiedene Substrate durch alle Fermenttrennungsmanipulationen hindurch bis zu einer Reinigung auf die damals höchstmögliche, etwa 300fache, Fermentkonzentration dasselbe bleibt. Ebenso blieb es unverändert, als man durch Lipasezerstörung die anfängliche Wirkung des Präparates auf 20% herabsetzte[1]).

Dies alles läßt mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit die Lipase des Pankreas als einheitliches Ferment erscheinen, auch wenn man berücksichtigt, daß Pankreassaft des Schafes im Gegensatz zu Pferd und Schwein Buttersäuremethylester im Verhältnis zu den Glyceriden zu günstig spaltet[1]), wie ebenfalls Willstätter gefunden hat. Dies ändert sich bei der Reinigung etwas[1]), ohne den entsprechenden normalen Quotienten von Pferd oder Schwein ganz zu erreichen. Da das Spaltungsverhältnis Triolein zu Triacetin, also hoher und niederer Glyceride, unter sich beim Schaf völlig normal ist[1]), darf man die erwähnte Abweichung bei der Hydrolyse des Buttersäureesters wohl auf den Einfluß eines natürlichen, durch die künstliche Aktivierung nicht völlig übertönten Begleitstoffes beziehen.

Also spaltet mindestens die Pankreaslipase tatsächlich, ohne chemisch definierbare qualitative Spezifität, ganz verschiedenartige Esterbindungen, dagegen zeigen die von Substrat zu Substrat in fester Proportion verschiedenen Geschwindigkeiten dieses Vorganges, daß immerhin in quantitativer Hinsicht eine deutliche Spezifität besteht.

Artunterschiede bei den Verdauungslipasen.

Die Identität der Pankreaslipase bei verschiedenen Tierarten und ihre Einheitlichkeit könnte den Gedanken nahelegen, es gäbe auch in den verschiedenen Organen nur eine einzige Lipase, deren Wirkungsweise sich nur verschieden äußere durch einen je nach dem Ursprungsorgan und Wirkungsmilieu verschiedenen Einfluß der Begleitkörper. Dieser verlockende Gedanke ist zwar nun nicht geradezu widerlegt, aber nach dem heutigen Stand des Wissens muß das doch bezweifelt werden. Die Leberlipase des Intermediärstoffwechsels läßt sich nämlich auch mit den Willstätterschen Methoden der Fermentreinigung, wie der ausgleichenden Aktivierung in keiner Beziehung der Pankreaslipase in ihrer Wirkung angleichen, ja, eine Aktivierung ist beim Leberferment überhaupt bis jetzt in jedem Stadium der Reinigung unmöglich.

Wenn man also wenigstens vorläufig noch mit der Existenz verschiedener Lipasen in verschiedenen Organen zu rechnen hat, so ist eine Übersicht geboten, wieweit nach heutiger Ansicht differente fettspaltende Fermente im Magendarmkanal ihre Kräfte entfalten.

Schon darüber, ob neben der quantitativ unbedingt im Vordergrund stehenden Pankreaslipase überhaupt von anderen Drüsenzellen ein esterspaltendes Ferment in den Verdauungstraktus sezerniert wird, haben die Ansichten vielfach gewechselt. Solche Sekretion ist für alle Teile des fraglichen Abschnittes des Verdauungskanals behauptet, für die Magenwand[2]) z. B., die Duodenalwand[3])

[1]) Willstätter, R., u. F. Memmen: Zitiert auf S. 910 Anm. 4.

[2]) Volhard: Über die fettspaltenden Fermente des Magens. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 42. S. 414; Bd. 43, S. 397. 1901. — Stode: Über die fettspaltenden Fermente des Magens. Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 3, S. 291. 1902.

[3]) Boldyreff, W.: Die Lipase des Darmsaftes. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 50, S. 394. 1907.

und sogar für die Leber[1]). Letztere Angabe ist ganz vereinzelt und spricht auch nur von einem sehr geringfügigen Gehalt der Galle an diesem Ferment. Über die Frage der Darm- sowie ganz besonders der Magenlipase hat sich dagegen eine umfangreiche Diskussion entsponnen[2]). Eine Sekretion dieser Fermente scheint nur möglich, wenn die angeblichen Ursprungsorgane selbst das Ferment enthalten. Das ist tatsächlich bei der Magen-[3]) und Darmschleimhaut[4]) der Fall. Es beweist aber wenig für die Sekretion des Enzyms, da diese Lipasen ausschließlich dem intermediären Zellstoffwechsel der betreffenden Organe dienen könnten.

Unbedingt beweisend dagegen ist es, wenn

1. Lipase im Magen- bzw. Darmsaft nachgewiesen wird unter Ausschluß einer Saftbeimengung aus anderen Abschnitten des Verdauungstraktus oder dem Pankreas.

2. Die vermuteten Lipasen in ihrer Wirksamkeit prinzipielle, von den wechselnden Begleitkörpern unabhängige Unterschiede zeigen.

Für die Sekretion einer Darmlipase scheint der erste Beweis am Tier geglückt, für die einer Magenlipase des Tiers wie des Menschen sogar beide.

Die direkte Feststellung einer lipatischen Sekretion des Magens und Darms hat immer mit Fermentbeimengungen anderen Ursprungs zu rechnen. Das ist beim Darm ja selbstverständlich, aber auch beim Magen ist der Pylorus kein genügender Abschluß gegen das Duodenum. Pawlow und seine Schule zeigte nämlich, daß bei der Fettverdauung sich der Magen bei *weit geöffnetem* Pylorus nur sehr langsam entleert, so daß ein Lipaserückfluß aus den tieferen Abschnitten des Verdauungstraktus keineswegs auszuschließen ist[5]). Also mußte dieser Ausschluß beim Magen, wie ja selbstverständlich auch beim Darm, operativ durchgeführt werden. Das ist beim Hund in einwandfreier Weise geschehen durch Anlegen eines kleinen Magens[6]) und einer Thiry-Vellafistel für den Dünndarm. Hierbei wurde mehrfach Lipase in Magen-[6]) und Darmsekret[7]) nachgewiesen. Allerdings sind diese Angaben nicht unwidersprochen geblieben.

Beim Menschen dagegen ist ein operativer Beweis der Magen- bzw. Darmlipase aus naheliegenden Gründen unmöglich. Aber Davidsohn[8]) und andere[9]) konnten wenigstens beim Säugling Lipase im Magensaft feststellen, auch wenn ihm kein Duodenalsaft beigemengt war, nachgewiesen durch das Fehlen von Trypsin und Galle. Ja, ein solcher Rückfluß scheint beim Kleinkind überhaupt selten oder nie vorzukommen. Diese Befunde werden nun kontrolliert und er-

[1]) Bonano, G.: Su taluni ferm. della bile. Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. Bd. 7, H. 10; Biochem. Zentralbl. Bd. 8, S. 755.

[2]) Nagel: Handbuch der Physiologie. Bd. II, S. 555ff. Braunschweig 1907.

[3]) Fromme: Über die Fettspaltungsfermente der Magenschleimhaut. Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 7, S. 51. 1905. — Willstätter, R., u. F. Memmen: Vergleiche von Magenlipase mit Pankreaslipase. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 133, S. 247. 1924.

[4]) Umber u. Bruksch: Über die Fettverdauung im Magen-Darmkanal. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 55, S. 164. 1906.

[5]) Boldyreff, W.: Der Übertritt des natürlichen Gemisches usw. in den Magen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 121, S. 13. 1907; Zentralbl. f. Physiol. Bd. 18, S. 457. 1904.

[6]) Laqueur, F.: Über die fettspaltenden Fermente im Sekret des kleinen Magens. Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 8, S. 281. 1906. — Takata, M.: The Tohoku. Journ. of exp. med. Bd. 2, S. 209. 1921; Journ. of biol. chem. Bd. 1, S. 107. 1922. — Heinsheimer: Experimentelle Untersuchungen über fermentative Fettspaltung im Magen. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 32, S. 1194. 1906.

[7]) Boldyreff, W.: Zitiert auf S. 913.

[8]) Davidsohn, W.: Beiträge zum Studium der Magenlipase. Biochem. Zeitschr. Bd. 45, S. 284. 1912.

[9]) Reiche, A.: Rückfluß von Pankreassaft usw. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 6, S. 235. 1913.

Tabelle 1.

	Darmlipase	Pankreaslipase		Magenlipase							
				Mensch		Hund		Schwein		Kaninchen	
	roh	roh	gereinigt	roh	gereinigt	roh	gereinigt	roh	gereinigt	roh	gereinigt
Galle	fördert, aber schwächer als bei Pankreas	fördert bei alkalischer Reaktion hemmt bei saurer Reaktion [1])		—	—	fördern nicht [2])	fördern meist nicht, auch nicht bei alkalischer Reaktion [2])	fördert selbst bei alk. Reaktion meist nicht	fördert bei alkalischer Reaktion [3])	—	—
Fettsäure	—	fördert als Seife bei alkal. Reaktion hemmt bei saurer Reaktion [1])		—	—			fördern wie bei Pankreaslipase	fördern wie bei Pankreaslipase [3])	—	—
Albumin	fördert	fördert bei Gegenwart von Seifen, sonst hemmt es, d. h. immer bei saurer Reaktion [1])		—	—						
$CaCl_2$	—	fördert bei Gegenwart von Seifen, sonst indifferent, d. h. immer bei saurer Reaktion [1])		—	—					—	—
p_H-Optimum	—	ca. 8 [4])	ca. 8 [1])	ca. 5 [5])	ca. 8 [6])	5,5—6,3 [2])	7—8 [2])	ca. 8 [2])	ca. 8 [3])	5,5—6,3 [6])	—
Chinin 0,03% [7])	—	hemmt bei p_H 7 ca. 50%	hemmt bei p_H 7 ca. 40%					indifferent bis schwach fördernd	hemmt bei p_H 7 ca. 50% p_H 6 ca. 27%	hemmt bei p_H 7 ca. 70% p_H 6 ca. 45%	hemmt bei p_H 7 ca. 50% p_H 6 ca. 27%
Optische Spezifität für Mandelsäureester [2])	—	—-Form				+-Form		+-Form			

[1]) Willstätter, R., L. Waldschmidt-Leitz u. F. Memmen: Zitiert auf S. 912. — Willstätter, R., u. F. Memmen: Zitiert auf S. 910 u. 912.
[2]) Willstätter, R., H. Haurowitz u. F. Memmen: Zur Spezifität der Lipasen aus verschiedenen Organen. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 140, S. 201. 1924.
[3]) Willstätter, R., u. F. Memmen: Vergleich von Magenlipase mit Pankreaslipase. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 133, S. 247. 1924.
[4]) Rona, P., u. Z. Bien: Zitiert auf S. 912.
[5]) Davidsohn, W.: Über die Abhängigkeit der Lipase von der Wasserstoffionenkonzentration. Biochem. Zeitschr. Bd. 49, S. 249. 1913. — Davidsohn, W.: Ebenda Bd. 45, S. 284. 1912.
[6]) Haurowitz, H., u. W. Petrou: Über das p_H-Optimum der Magenlipase verschiedener Tiere. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 144, S. 64. 1925.
[7]) Rona, P., u. R. Gyotoku: Lipasevergiftung durch Chinin und Atoxyl. Biochem. Zeitschr. Bd. 167, S. 171. 1925. — Rona, P., u. H. Petow: Ebenda Bd. 146, S. 144. 1924.

gänzt durch die Feststellung der fermentativen Identität, bzw. Nichtidentität der Lipasen in den verschiedenen Abschnitten des Magendarmkanals.

Und so vereinigt sich in dieser Frage das weiter oben in den Vordergrund gestellte fermentchemische Interesse an der Eigentümlichkeit lipatischer Enzyme mit dem biologischen — besonders auch klinischen — an der Zahl ihrer Sekretionsorte und dem Umfang ihrer Vertretbarkeit besonders beim Menschen.

Um das Identitätsproblem so weit wie möglich entscheiden zu können, sind in der umstehenden Tabelle die wesentlichsten Eigenschaften der drei Verdauungslipasen vergleichend nebeneinandergestellt, soweit sie bekannt und besonders, soweit sie untereinander verglichen sind. Für die Darmlipase, die wohl auch quantitativ eine geringe Rolle spielt, ist das Material so dürftig, daß es keine Entscheidung gestattet. Von den Wirkungen auf das Substrat ist nur die stereochemische Spezifität angeführt, da alle drei Lipasen hohe und niedere Glyceride sowie einwertige Ester spalten[1]). Bei Pankreas- und Magenlipase — beim Darmenzym scheint es ähnlich zu liegen — ist aber nicht quantitativ untersucht — ist auch das Verhältnis der Spaltungsgeschwindigkeiten für die drei Substratgruppen der Größenordnung nach dasselbe. Wenn es nicht ganz so genau stimmt, wie bei den verschiedenen Pankreaslipasen unter sich, so kann dies daran liegen, daß bei manchen Magenlipasen, z. B. beim Hund, ausgleichende Aktivierung nicht oder nur unvollkommen möglich ist. Auf die stereochemische Spezifität soll am Schluß der Betrachtung dieser Tabelle eingegangen werden.

Für die Beantwortung der Frage nach der Identität der verschiedenen Verdauungslipasen schienen zwei Feststellungen eine Zeitlang von besonderem Wert: Laqueur[2]) hatte entdeckt, daß Magenlipase im Gegensatz zur Pankreaslipase nicht durch Galle aktivierbar sei, während nach Davidsohn[3]) das p_H-Wirkungsoptimum beider Lipasen beim Menschen verschieden ist, nämlich 4—5 (Magen) gegen ca. 8,5 (Pankreas). In Michaelisscher Anschauung der Fermente als Elektrolyten und ihres p_H-Optimums als eines für ihre Wirksamkeit besonders günstigen elektrischen Dissoziationszustandes wurde das p_H-Optimum als eine charakteristische Konstante gerade des Enzyms selbst und als weitgehend unabhängig von den Begleitkörpern angesehen. Diese Ansicht ist inzwischen als überhaupt irrig erkannt (Northrop, Willstätter, Kuhn), und auch in unserm Fall zeigt die Tabelle die Änderung der optimalen [H] mit der Reinigung: Die Rohfermente des Magens verschiedener Tierarten sind unter sich, wie gegenüber dem Pankreas wechselnd, aber weitgehend in ihrem p_H-Optimum verschieden. Nach Reinigung liegt es dagegen für sämtliche untersuchten Magenlipasen, wie für die des Pankreas bei etwa $p_H = 8$[4]). Diese Veränderung dürfte nach Willstätter nicht nur auf der Abtrennung alkalisch hemmender, sondern auch, was für die biologische Funktion wichtig ist, bei saurer Reaktion fördernder Begleitkörper beruhen.

Eine lipatische Aktivierung saurer Magensäfte durch Galle erschien dagegen schon nach genauerer Kenntnis des fettspaltenden Pankreasenzyms nicht zu erwarten, da (Tab. 1), nach neueren Arbeiten, die Galle, wie sämtliche Aktivatoren der Pankreaslipase bei saurer Reaktion hemmen oder indifferent sind [Willstätter[5])]. Genaueres Studium ergab aber dann doch Aktivierungsunterschiede

[1]) Umber u. Bruksch: Zitiert auf S. 914. — Falk, G. K.: The lipol. prop. of human duodenal contents. Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 36, S. 1047. 1914. — Willstätter, R., u. F. Memmen: Zitiert auf S. 910.

[2]) Laqueur, F.: Zitiert auf S. 914. [3]) Davidsohn, W.: Zitiert auf S. 914.

[4]) Willstätter, R., H. Haurowitz u. F. Memmen: Zitiert auf S. 915. — Haurowitz, H., u. W. Petrou: Zitiert auf S. 915.

[5]) Willstätter, R., L. Waldschmidt-Leitz u. F. Memmen: Zitiert auf S. 912.

der Begleitkörper, die nicht aus der verschiedenen [H] Konzentration von Magen und Duodenum erklärt werden können. Beim Schwein[1]) wie beim Hund[2]) fördert nämlich Galle auch bei einem $p_H > 7$ nicht, beim Hund sogar überhaupt keiner der Pankreasaktivatoren. Dagegen tritt die Aktivierung durch Galle beim Schwein nach Reinigung des Magenferments ein. Dies scheint daran zu liegen, daß hierbei ein Körper abgetrennt wird, der das Rohferment gallenähnlich bereits soweit aktiviert, daß weiterer Gallenzusatz wirkungslos bleibt. Daß die Reinigung etwa einen Begleitstoff entfernt, der die Aktivierung durch Galle hemmt, ist nach den Willstätterschen Ergebnissen weniger wahrscheinlich[1]). Diese Möglichkeit, die Magenlipase des Schweins durch Reinigungsoperationen der Pankreaslipase völlig (auch quantitativ) anzugleichen in bezug auf ihre Aktivierbarkeit, legt den Gedanken nahe, daß das Ausbleiben gleichartiger Reinigungseffekte beim Hundemagen[2]) nur auf einer innigeren Vergesellschaftung mit Begleitkörpern beruht, die durch die bisherigen Trennungsverfahren noch nicht entfernt werden konnten, nicht auf einer prinzipiellen Andersartigkeit.

Bis hierher könnten also die Lipaseverschiedenheiten zufällig scheinen. Ein einziges Ferment (etwa die Pankreaslipase) könnte sie zeigen, indem es sich in den verschiedenen Abschnitten des Verdauungstraktus mit wechselnden Begleitstoffen assoziiert.

Dieser Erklärungsversuch erscheint viel unwahrscheinlicher gegenüber folgenden Befunden[3]): Lipasen sind durch Alkaloide vergiftbar; Empfindlichkeit oder Resistenz ist für Enzyme verschiedener Organe und Tierarten qualitativ und quantitativ verschieden. Gerade bei den Verdauungslipasen verschwinden allerdings auch diese Unterschiede durch Reinigung — soweit festgestellt — ziemlich weitgehend, so daß diese Fermente rein etwa von ein und derselben Chininkonzentration um 50% gehemmt werden, die die Rohfermente teils mehr, teils gar nicht (vgl. Magenlipase vom Schwein) vergiftet. Der Begleitkörpereinfluß, der also auch hier in gewissem Umfang vorhanden ist[4]), ist aber im Gegensatz zu dem bisher besprochenen, gewissermaßen ein spezifischer. Man kann nämlich eine Lipase, die z. B. chininempfindlich ist, nicht einfach mit einem Begleitstoff assoziieren, der sie für das Gift unempfindlich macht, oder umgekehrt. Mischt man z. B. die chiningeschützte rohe Magenlipase des Schweins mit der sehr empfindlichen des Kaninchens, so überträgt sich der Chininschutz nicht auf das Kaninchenferment[3]). Aus dem Milieu Schweinelipase kann der *schützende* Begleitstoff nicht von dem Kaninchenenzym entnommen werden. Jedes Ferment verhält sich in seiner Giftempfindlichkeit so, als ob es allein in dem Gemisch vorhanden wäre. Der die Giftwirkung regulierende Begleitkörper muß also entweder nicht im Überschuß, sondern in seiner Lipase irgendwie äquivalenten Magenverhältnissen vorhanden sein oder in einer ganz spezifischen Bindung an sein Enzym. Beide Möglichkeiten deuten auf ein nicht zufälliges, sondern irgendwie innerlich begründetes Zusammensein von Ferment und Begleitkörpern und damit mindestens auf verschiedene Sekretionsorte der verschieden vergiftbaren Lipasen, wahrscheinlich sogar auf ihre chemische Nichtidentität.

[1]) Willstätter, R., u. F. Memmen: Zitiert auf S. 915.
[2]) Willstätter, R., H. Haurowitz u. F. Memmen: Zitiert auf S. 915.
[3]) Rona, P., u. R. Gyotoku: Zitiert auf S. 915. — Rona, P., u. H. Petow: Zitiert auf S. 915.
[4]) Übrigens lassen sich die Vergiftungsunterschiede zwischen den Verdauungslipasen einerseits, den Intermediärenzymen der Esterspaltung andererseits, auch durch Reinigung nicht beseitigen.

Für noch beweisender in diesem Sinne hält Willstätter die Tatsache, daß die von Dakin[1]) sowie Warburg[2]) entdeckte stereochemische Spezifität der fettspaltenden Verdauungsfermente nach seinen eigenen Untersuchungen[3]) für Magen und Pankreas verschieden ist (s. Tab. 1). Da optisch spezifische Katalysen optische Aktivität des Katalysators zur Voraussetzung haben, ist Willstätter geneigt, die stereochemische Spezifität sogar für einen Ausdruck der Konstitution des Ferments selbst zu halten, für ganz unabhängig vom Milieu. Dieser Schluß ist vielleicht nicht ganz zwingend. Die Fermentwirkung besteht aus zwei Vorgängen, aus Bildung einer Fermentsubstratverbindung und ihrem Zerfall in die Spaltstücke und das Ferment; also kann eine Spezifität der Spaltung entweder darauf beruhen, daß nur ganz bestimmte Substrate in die Fermentsubstratverbindung eingehen (Affinitätsspezifität), oder aber, daß nur die Fermentverbindungen ganz bestimmter Substrate Zerfallstendenz (Zerfallsspezifität) zeigen. Faßt man nun, was durchaus möglich ist, die Auswahl bestimmter optischer Antipoden aus einem Gemisch als Affinitätsspezifität der Lipasen auf, so kann sie auch auf einem optisch aktiven Begleitkörper des Enzyms beruhen, da ja gerade bei den Lipasen die Begleitkörper in besonders auffälligem Maße die Rolle der Bindungsvermittler zwischen Ferment und Substrat spielen (s. S. 919). Entgegengesetzte optische Spezifität zwischen sämtlichen Magenlipasen einerseits und Pankreaslipase anderseits besteht[3]); ob sie durch Reinigung zu ändern ist, ist bisher nicht untersucht.

Wenn also das Material für die Bewertung der optischen Lipasespezifität vielleicht noch einer gewissen Ergänzung bedürftig ist, so scheint es doch — nach unserem heutigen Wissen — ungezwungener, diese Eigentümlichkeit als Charakteristicum der Lipasen selbst anzusehen. So hätten wir nicht nur an verschiedenen Orten sezernierte, sondern auch fermentchemisch differente, wenn auch nah verwandte Lipasen im Verdauungstraktus der Warmblüter anzunehmen.

Für die biologisch und medizinisch bedeutungsvolle Frage nach ihrer gegenseitigen Vertretbarkeit kommt es aber nicht nur auf die Existenz mehrerer fettspaltender Fermente an, sondern vor allem auch auf ihre Mengenverhältnisse. Quantitativ scheint nun allerdings die Pankreaslipase so zu dominieren, daß ihr Ausfall unersetzlich ist. Bei Wiederkäuern z. B. ist eine Magenlipase überhaupt nicht in nennenswerter Menge nachzuweisen, bei Hund und Schwein entsprechen *750 bzw. 1000* g[4]) Magenschleimhaut in der lipatischen Wirksamkeit ihrer Extrakte 10 g Pankreas, und auch beim Menschen scheinen die Verhältnisse ähnlich zu liegen. Dafür sprechen jedenfalls die schweren Störungen der Fettverdauung bei Pankreasinsuffiziens, wenn die diesbezüglichen Angaben auch im einzelnen recht widerspruchsvoll sind (s. dazu Oppenheimer Fermente S. 485). Folgende Feststellung von prinzipieller Bedeutung könnte allerdings diese Störungen im anderen Licht erscheinen lassen: Auch bei schweren Pankreasstörungen mit Fettstühlen soll die Spaltung an sich ausreichend sein, um eine genügende Resorption herbeizuführen. Diese und ähnliche Beobachtungen haben sogar zu der Meinung geführt, daß die Pankreasdrüse auch auf die Resorption der gespaltenen Fette von Einfluß wäre[5]).

[1]) Dakin, H. D.: Journ. of physiol. Bd. 30, S. 253. 1903; Bd. 32, S. 199. 1905.

[2]) Warburg, O.: Spaltung des Laucinäthylesters der Pankreasfermente. Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 38, S. 187. 1903; Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 48, S. 205. 1906.

[3]) Willstätter, R., H. Haurowitz u. F. Memmen: Zitiert auf S. 915.

[4]) Willstätter, R., H. Haurowitz u. F. Memmen: Zitiert auf S. 915.

[5]) Lombroso, Z. B.: Über die Beziehung zwischen Nährstoffresorption und dem enzymalen Verhalten im Verdauungskanal. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 112, S. 531.

Das Wesen der Lipaseaktivierung, Zymogen-, Emulgierungs-Adsorptionstheorie.

Der aktivierende oder hemmende Einfluß der Begleitkörper ist in seinen wesentlichen Zügen rein deskriptiv bereits geschildert; für die älteren, zum Teil recht widerspruchsvollen und darum schwer verwertbaren Einzelangaben muß auf die zusammenfassende Darstellung in Oppenheimers „Fermenten" (S. 470 ff.) verwiesen werden. Dagegen bedarf der Mechanismus der Begleitstoffwirkungen einer Erklärung. Man hat sich schon lange darum bemüht. Die zuerst beobachtete aktivierende Wirkung der Galle, besser der gallensauren Salze, wurde lange als Verwandlung eines Profermentes in Lipase gedeutet[1]). Diese Vorstellung ist unhaltbar:

1. nimmt die Galle gar keine bevorzugte Stellung unter den Aktivatoren ein,

2. wie alle diese Begleitkörper hemmt bei saurer Reaktion dieselbe Galle, die bei alkalischer fördert,

3. kann man ja nach dem Willstätterschen Reinigungsverfahren die Lipase von ihren natürlichen Aktivatoren trennen, wodurch ihre Wirksamkeit sinkt und sie dann durch erneuten Begleitkörperzusatz wieder maximal aktivieren; also findet keine einmalige Umwandlung eines Cymogens in ein Enzym statt.

Aber auch die Meinung, die Aktivatoren wirkten auf das Substrat, indem sie es emulgierten und so dem Ferment zugänglich machten, ist irrig. Man glaubte auf diese Weise außer der Gallenwirkung auch die der echten Seifen, Eiweißkörper usw. erklären zu können. Nun wird Triolein aber bei p_H 4,7 durchaus nicht schlecht von reiner Lipase gespalten, obwohl es gar nicht emulgiert ist, sich vielmehr nach dem Anschütteln sehr rasch wieder entmischt. Setzt man dagegen Albumin hinzu, so bekommt man eine feine und dauerhafte Emulsion und die Spaltung wird beträchtlich *gehemmt*.

An sonstigen Erklärungsversuchen der Aktivierung sei noch kurz registriert: Mellanby[2]) nahm an, daß die Gallensalze die an sich wasserunlösliche Lipase wasserlöslich machen. Aber tierische Lipase ist, wie Willstätter zeigen konnte, an sich restlos wasserlöslich.

Die spaltungsfördernde Wirkung von $CaCl_2$ bezog Pekelharing[3]) richtig auf den Umsatz der Alkaliseifen, die durch die Fettspaltung bei alkalischer Reaktion entstehen, mit dem Salz zu unlöslich fettsaurem Calcium. Falsch aber war seine Deutung, hierdurch würden hemmende Spaltprodukte beseitigt. Alkaliseifen in kleinen Konzentrationen fördern aber in Wirklichkeit; und diese *Förderung* wird durch $CaCl_2$ verstärkt.

So beherrscht Willstätters Adsorptionstheorie das Feld der Erklärungsversuche: Willstätter sieht die Wirkung der Begleitkörper auf die Esterhydrolyse durch ihre Fähigkeit bestimmt, entweder die Lipase allein (Hemmung) oder aber zusammen mit ihrem Substrat (Förderung) zu adsorbieren. Diese Adsorption von Ferment *und* Substrat bezeichnet Willstätter als komplexe Adsorption[4]). Da auf diesem Spezialgebiet der Adsorptionslehre (Ölemulsionen usw.) noch alles systematische Wissen fehlt, ist eine ins Einzelne gehende Erklärung der mannigfaltigen Begleitkörperwirkungen vorläufig noch unmöglich, aber in großen Zügen gibt die als Schema gedachte Theorie ein ganz anschauliches

[1]) Lintwarew: Über Fermente im Pankreassaft. Dissert. Petersburg 1902; Biochem. Zentralbl. Bd. 1, S. 201. 1903. — Babkin: Über latente Formen des Steapsins. Russ. Ges. d. Ärzte 1903; Biochem. Zentralbl. Bd. 3, S. 714.

[2]) Mellanby, I. M., u. V. J. Wolley: The ferment of the Pankreas IV Steapsin. Journ. of physiol. Bd. 48, S. 287. 1914.

[3]) Pekelharing: Über den Einfluß einiger anorganischer Salze aus der Pankreaslipase. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 81, S. 355. 1912.

[4]) Willstätter, R., L. Waldschmidt-Leitz u. F. Memmen: Zitiert auf S. 912.

Bild. Durchaus nicht selbstverständlich ist ihre Voraussetzung (vgl. Saccharase S. 925), nämlich die Abhängigkeit der lipatischen Wirksamkeit vom Adsorptionszustand des Ferments. Sie ist durch Modellversuche erwiesen[1]). Die reaktionshemmende Trennung des Ferments von seinem Substrat durch das Adsorbens erklärt die geringe Wirksamkeit von kaolinadsorbierten Lipasen; besonders ausgesprochen muß das sein, wenn das Enzym auch gerade noch mit seiner spezifischen Gruppe an das Adsorbens gebunden ist, wie es sehr wahrscheinlich bei Tristearin und Cholestearinadsorbaten der Fall ist, bei denen tatsächlich während der Adsorption die hydrolytische Kraft des Ferments auf zugesetztes Fett völlig oder fast völlig aufgehoben ist. Analog möchte Willstätter bei den natürlichen Begleitkörpern die Albuminwirkung erklären: das Protein allein zugesetzt, hemmt die Esterhydrolysen bei saurer wie alkalischer Reaktion, indem es das Ferment dem Substrat wegadsorbiert. Die einzige bekannte Ausnahme ist die Trioleinspaltung bei alkalischer Reaktion[2]). Hier fördert Albumin sogar auch wenn sonst kein Begleitkörper zugesetzt wird. Dies beruht aber darauf, daß in diesem Sonderfall das Eiweiß gar nicht allein wirkt. Es entsteht außerdem Alkaliseife aus der Fettspaltung selbst, die mit dem Albumin in einem „gekoppelten Adsorbat" vereinigt zu dem Ferment auch noch das Substrat (Triolein) hinzuadsorbiert; so tritt nunmehr sogar eine sehr erhebliche Aktivierung ein. Diese entsteht aber auch bei den anderen Glyceriden[3]) und Buttersäuremethylester[4]), wenn man die dort nicht in der Reaktion selbst entstehende Alkaliseife außer dem Albumin zugibt. Die äußerlich entgegengesetzte Stellung des Eiweiß gegenüber diesen verschiedenen Substraten läßt sich durch die Adsorptionstheorie also auch experimentell auf dieselbe Formel bringen. Die Koppelung von Eiweiß und Seife ist außerdem direkt nachgewiesen[5]). Die Beziehungen zwischen Seife und Fett sind als Emulgierbarkeit von Fetten durch Seifen längst bekannt. Die hochmolekularen Alkaliseifen und Gallenseifen scheinen ferner aber auch das Enzym nicht schlecht zu adsorbieren, da sie auch ohne Protein die Spaltung *aller* Ester recht erheblich aktivieren, wenn auch weniger als die „gekoppelten" Adsorbentien. $CaCl_2$ verstärkt diesen Aktivierungseffekt erheblich, da die entstehende Ca-Seife kolloidale bis grobdisperse Flöckchen und Teilchen erzeugt, die naturgemäß durch ihre Oberflächenkräfte die Bedingungen komplexer Adsorption noch weiter verbessern. Die energischste Förderung der Esterspaltung sollte man demnach erwarten, wenn man in den gekoppelten Adsorbentien die Alkaliseife durch Ca-Seife ersetzt. Tatsächlich fördert auch Albumin + Ca-Seife die Spaltung mancher Substrate (Triolein, Methylbutyrat) weitaus am besten, bei andern aber (Triacetin, Tributyrin) wirkt Ca-Seife allein ebensogut. Diese Abhängigkeit der maximalen Aktivierung vom Substrat kann allerdings durch Willstätters einfaches Schema ebensowenig erklärt werden, wie die hemmende Wirkung freier Ölsäure, Gallensäure u. a. m.

Wichtiger ist folgendes: Die Aktivatoren fördern auch die Hydrolyse der in Wasser gelösten niederen Glyceride und einwertigen Ester; sie verbessern also nach Willstätterschen Anschauungen auch hier durch komplexe Adsorption die Verbindung von Ferment und Substrat. Da diese Verbindung nicht, wie bei den natürlichen Fetten, durch Wasserunlöslichkeit des Substrats gestört wird, erscheint das nur möglich, wenn die unmittelbare Affinität des Ferments

[1]) Willstätter, R., u. Waldschmidt-Leitz: Über Pankreaslipase. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 125, S. 132. 1925.

[2]) Willstätter, R., L. Waldschmidt-Leitz u. F. Memmen: Zitiert auf S. 912.

[3]) Willstätter, R., u. F. Memmen: Zitiert auf S. 912 Anm. 5.

[4]) Willstätter, R., u. F. Memmen: Zitiert auf S. 912 Anm. 4.

[5]) Pauli, W., u. S. Matsumura: Kolloid-Zeitschr. Bd. 31, S. 252. 1922; Bd. 32, S. 173. 1923.

zum Substrat relativ gering ist. Nun hat aber Knaffl-Lenz[1]) in reaktionskinetischen Untersuchungen gefunden, daß bei der Spaltung von Butyrat bis herab zu den kleinsten Substratmengen, deren Spaltung noch gemessen werden kann, immer alle Lipase an ihr Substrat gebunden ist. Danach wäre die Affinität der Lipase zum Butyrat außerordentlich hoch. Der hierin liegende Widerspruch gegen die Willstätterschen Anschauungen kann darauf beruhen, daß Knaffl-Lenz mit Leberlipase gearbeitet hat. Dafür würde auch sprechen, daß Willstätter selbst bei maximal aktivierter Pankreaslipase keine vollständige Bindung des Ferments an das Substrat [Tributyrin[2])] gefunden hat. Man müßte dann annehmen, daß die Affinität selbst maximal aktivierter Verdauungslipasen zu ihrem Substrat geringer ist, als die unaktivierter (übrigens auch nicht aktivierbarer) Leberlipase zu gewissen einfachen Estern.

Immerhin scheint eine weitere experimentelle Klärung bei der Wichtigkeit dieser Frage wünschenswert.

Stabilität und Temperatur.

Als Optimaltemperatur für Lipasen wird die Körpertemperatur der Warmblüter angegeben. Schon relativ geringfügige Erhöhungen darüber hinaus scheinen deutlich zu schädigen, die tödliche Temperatur scheint 55° zu sein[3]). Im einzelnen hängt sie vom schützenden oder nichtschützenden Milieu ab und ist mit moderner Methodik nicht näher untersucht. Alkohol, wie alle capillaraktiven Stoffe schädigen das Ferment[4]). Die Vorliebe für alkoholische Förderung der Fettverdauung ist zum wenigsten rein fermentchemisch unbegründet.

II. Kohlehydratspaltende Fermente.

Einleitung.

Das Wesen der Lipasen erscheint zur Zeit verhältnismäßig klar und einfach. Anders verhält es sich mit den kohlenhydrat- und eiweißhydrolisierenden Enzymen.

Die Erforschung des Wirkens dieser beiden Fermentgruppen wird von der Chemie ihrer Substrate, von der Chemie der Eiweißkörper und kolloidalen Kohlehydrate vor ganz neue Anforderungen gestellt. Auf die hierbei sich ergebenden Fragen kann die Fermentlehre heute noch keine klare und irgendwie endgültige Antwort geben. Dies hängt zum Teil damit zusammen, daß die Ansichten in der Substratchemie selbst in vielen Einzelheiten noch unsicher und widerspruchsvoll sind. Die neuen Probleme sind für die Enzymforschung andererseits von solcher Bedeutung, daß ihre eingehendere Diskussion unbedingt geboten erscheint. Dies gilt ganz besonders deshalb, weil auch umgekehrt die Erforschung des fermentativen Abbaus wieder die Erkenntnis vom Bau der kolloidalen Kohlehydrate und Eiweißkörper zu fördern geeignet ist. Schon Emil Fischer hat bekanntlich als besonders wichtigen Beweis der physiologischen Bedeutung seiner synthetischen Polypeptide ihre Spaltbarkeit durch Verdauungsenzyme angesehen.

Die Grundanschauungen — und nur über diese herrscht im wesentlichen Einigkeit unter den Bearbeitern — sind heute dieselben für den Aufbau der

[1]) Knaffl-Lenz, G.: Über die Kinetik der Esterverseifung der Leberlipase. Mededeel. kgl. vetenskap. akad. Nobelinst. Bd. 6, Nr. 2, S. 1—18. 1922; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 97, S. 242. 1923.

[2]) Willstätter, R., u. F. Memmen: Zitiert auf S. 912.

[3]) Terroine: Zur Kenntnis der Fettspaltung des Pankreassaftes. Biochem. Zeitschr. Bd. 23, S. 404 u. 430. 1910. — Terroine: Zitiert auf S. 910.

[4]) Willstätter, R., u. F. Memmen: Zitiert auf S. 912.

kolloidalen Kohlehydrate wie der Eiweißkörper[1]). Hieraus ergeben sich auch in beiden Körperklassen analoge Abbauprobleme. Um Wiederholungen zu vermeiden, soll deshalb ihre Darstellung in großen Zügen hier vorweggenommen werden. Dies ermöglicht gleichzeitig eine Klarstellung der hier verwendeten Nomenklatur, die in den betreffenden Originalarbeiten nicht ganz gleichmäßig verwandt wird und mit dem Wandel der Anschauungen sich bisweilen in ihrer Bedeutung geändert hat.

Früher meinte man, Eiweißspaltung sei generell Trennung von Peptidbindungen, bei den Kohlehydraten würden Acetalbindungen[2]) hydrolisiert, bei den Fetten und Lipoiden Veresterungen. Diese Ansicht stellte keine besonders betonten Forderungen an die Lehre von der enzymatischen Aufspaltung dieser Körper. Wenn jede Art der Bindung ein besonderes Ferment beansprucht, so genügt für jede der angeführten Substratgruppen je eins. Stehen aber mehrere zur Verfügung, wie etwa bei den Kohlehydraten die verschiedenen, auf die verschiedenen Zucker spezifisch eingestellten Enzyme, so kann man auch diese zwanglos, wenn auch nicht allzu klar einordnen. Wenn die Ätherbindung einer Saccharose und einer Maltose von verschiedenen Fermenten gelöst wird, so kommt es daher, daß an der Bindung in beiden Fällen verschiedene Radikale sitzen. Warum und wann diese Verschiedenheit der jeweils an derselben Bindung beteiligten Radikale ein besonderes Ferment zur Hydrolyse verlangt, weiß man allerdings für die meisten enzymatischen Hydrolysen nicht. Daß es nicht immer der Fall ist, scheint aus dem Beispiel der Lipase hervorzugehen (vgl. S. 910).

So einfach, wie eben geschildert, liegen die Verhältnisse nach heutiger Anschauung nur bei den Fetten, bei denen tatsächlich die Bausteine nur auf eine Weise, durch Veresterung verbunden sind. Dagegen sind die Proteinteilchen keine Ketten von peptidartig verknüpften Aminosäuren; zum kolloidalen Stärkepartikel treten die Zucker nicht in langen, strukturmäßig durch Hauptvalenzen verbundenen Reihen zusammen. Vielmehr bestehen diese kolloidalen Naturstoffe wahrscheinlich aus verhältnismäßig kleinen, strukturchemischen Einheiten, die ihrerseits nicht durch Hauptvalenzen[3]) verbunden sind, sondern durch Restaffinitäten, Nebenvalenzen.

Bis hierher sind die Ansichten der verschiedenen Forscher dieselben. Nicht ganz einig ist man sich dagegen bezüglich der feineren Abstufung und der Qualität der Kräfte, die die Elementarkörper zum Kolloidteilchen aggregieren. Bei den Kohlehydraten nehmen manche Forscher (Pringsheim, Karrer) an, daß *die Grundkörper* nicht gleichwertig zum „*Molat*" assoziiert sind, sondern zunächst zu zweien oder dreien in der Art von Komplexverbindungen zusammengefaßt sind und daß erst diese sich dreidimensional aneinanderlagern. Die dieser An-

[1]) Vgl. hierzu die folgenden zusammenfassenden Vorträge, die aber für diesen Beitrag nicht mehr berücksichtigt werden konnten: Bergmann, M.: Allgemeine Strukturchemie der komplexen Kohlehydrate und Proteine. Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 59, S. 2973. 1926. — Mark, H.: Über die röntgenographische Ermittlung der Struktur organischer besonders hochmolekularer Verbindungen. Ebenda S. 2982. — Waldschmidt-Leitz, E.: Zur Struktur der Proteine. Ebenda S. 3000. — Pringsheim, H.: Abbau und Aufbau der Polysaccharide. Ebenda S. 3008. — Staudinger, H.: Die Chemie der hochmolekularen organischen Stoffe. Ebenda S. 3019.

[2]) Die Verbindung von Monosacchariden zu Polysacchariden wird meist als Ätherbindung bezeichnet; da aber eine Ätherbindung eigentlich eine Verbindung von Alkoholen über ihre Hydroxylgruppen bedeutet, während in den Kohlehydraten mindestens eine Aldehyd- oder Ketogruppe an der Bindung beteiligt ist, wird hier obige Bezeichnung vorgezogen (vgl. ds. Handb. ds. Bd. Beitrag W. Bergmann S. 113).

[3]) Der Begriff „Nebenvalenz" ist zur Zeit unklar. Er soll hier nur sagen, daß diese Bindungen nicht durch „Hauptvalenzen" im Sinne der klassischen Strukturlehre stattfinden.

ordnung zugrundeliegenden strukturchemischen Einheiten, die in ihren Hauptvalenzen abgesättigten Teilmoleküle, werden allgemein Elementar- oder Grundkörper[1]) genannt [Pringsheim[2]), Karrer[3]), Bergmann[4]), Oppenheimer[5])]. Die ganzen Kolloidteilchen dagegen, die ja nun nicht mehr als Riesenmoleküle im Sinne Emil Fischers anzusehen sind, werden bei den Kohlehydraten konsequenterweise Molate (Samec) genannt, während sich bei den Proteinen der Ausdruck „Eiweißmolekül" noch erhalten hat.

Die hypothetischen Komplexe werden von Pringsheim und Karrer als die wahren „Moleküle" (Komplexmolekül) des betreffenden Kolloids angesehen und benannt, da im Gegensatz zum Molatgewicht ihr Molekulargewicht konstant sein soll. Die Grundkörper sind zum Komplexmolekül polymerisiert[6]), die Komplexmolekel zum Kolloid assoziiert. Andere Autoren dagegen leugnen diese intermediären Komplexe, für deren Existenz sich auch bei den Eiweißkörpern und manchen Kohlehydraten bisher kein Anhaltspunkt ergeben hat, und lassen die Grundkörper unmittelbar zum Kolloid zusammentreten [Bergmann[7])].

Lassen wir diese strittige Frage beiseite, so ergeben sich für den Abbau dieser Körperklassen in der Verdauung von vornherein noch immer folgende Stufen: Die Desaggregierung des Kolloids zu den Grundkörpern, und deren Aufspaltung zu den einfachen Bausteinen, Monosacchariden und Aminosäuren. Nun sind auch seit langem für die Kohlehydrat- und Eiweißverdauung gerade je zwei durchaus verschieden wirkende Fermentgruppen bekannt, von denen die eine die Kolloide zu kleinen Bruchstücken zerschlägt, die Amylasen bzw. Proteasen (z. B. Pepsin), die andere diese Bruchstücke hydrolisiert, die zucker- bzw. peptidspaltenden (z. B. Erepsin) Fermente. Es wäre naheliegend, diese beiden Enzymgruppen den beiden formulierten Abbauvorgängen zuzuordnen derart: Fermentgruppe 1 desaggregiert, Gruppe 2 hydrolysiert. Das geht aber nicht ohne weiteres. Die Endprodukte der Amylo- und Proteolyse, die Peptide bzw. Zucker sind nämlich sicher *nicht* die Elementarkörper ihrer Kolloide, sondern durch strukturchemischen Umbau irgendwie daraus entstanden; in der ersten Phase der fermentativen Verdauung stecken neben der Desaggregierung noch Änderungen in den Hauptvalenzbindungen. Aus dieser Tatsache ergibt sich die neue und bisher offene Problematik der enzymatischen Aufspaltung von Kohlehydraten und Proteinen.

Entweder müssen Amylasen und Proteasen Gemische mehrerer, und zwar desaggregierender, evtl. auch depolymerisierender und hydrolysierender Fermente sein, oder aber dieselben Katalysatoren müssen so wesensverschiedene Bindungen lösen wie Assoziation und Hauptvalenzbindungen. Schließlich bleibt noch eine dritte, im Rahmen der modernen Anschauungen von Atom, Molekül

[1]) Von diesen beiden Bezeichnungen wird weiterhin nur die des (chemischen) Grundkörpers verwandt werden, da die „Elementarkörper" des Krystallographen und die chemischen Grundkörper sich nicht immer decken (vgl. hierzu M. Bergmann: Über ein assoziierendes Hexosan. Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 448, S. 76. 1926); dort auch weitere Literatur.

[2]) Pringsheim, H.: Über die Chemie komplexer Naturstoffe. Naturwissenschaften Bd. 51, S. 1084. 1925.

[3]) Karrer: Der Aufbau der polymeren Kohlenhydrate. Ergebn. d. Physiol. Bd. 20, S. 433. 1922.

[4]) Bergmann, M.: Beiträge zur Chemie hochmolekularer Stoffe I. Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 445, S. 1. 1925.

[5]) Oppenheimer, C.: Die Fermente und ihre Wirkungen. 5. Aufl. Leipzig 1925.

[6]) Es handelt sich hier immer um „Polymerisation" durch Restaffinitäten zu Komplexmolekeln.

[7]) Bergmann, M.: Über den hochmolekularen Zustand von Kohlenhydraten und Proteinen und seine Synthese. Zeitschr. f. angew. Chem. Bd. 38, Jg. 1141. 1925; s. auch Naturwissenschaften 1925, S. 1045.

und „übermolekularer" Struktur sehr annehmbare Möglichkeit: Das Ferment sprengt nur eine der angegebenen Bindungsformen, die andere ändert sich auf diesen Anstoß automatisch, wobei folgendes zu unterscheiden wäre. Amylase bzw. Protease desaggregiert die Elementarkörper, diese aber sind einzeln nicht existenzfähig und lagern sich „von selbst" in Peptide und Zucker um, oder das Enzym zerstört allein die chemische Struktur der Elementarkörper, wodurch diese die Fähigkeit verlieren, sich zu assoziieren, so daß nunmehr das ganze Kolloidteilchen auseinanderfällt. Die der ersten Möglichkeit zugrunde liegende Existenzunfähigkeit isolierter Grundkörper ist allgemein von Bergmann[1]) behauptet und für die fermentative Spaltung der Eiweißkörper von Oppenheimer[2]) formuliert, die zweite allgemein von Pringsheim[3]). Bei der Kohlehydratspaltung scheint zwischen diesen verschiedenen Möglichkeiten eine Entscheidung in gewissem Umfange möglich, bei den Proteinen vielleicht nicht ganz so sicher. Näher kann darauf nur auf Grund der Einzelbeobachtungen eingegangen werden, was in den betreffenden Abschnitten geschehen wird.

Kohlehydratverdauung.

In der Einleitung ist bereits dargelegt, warum dem Verständnis der Verdauung der höheren Kohlehydrate zur Zeit unbewältigte Schwierigkeiten entgegenstehen. Diese fehlen beim Abbau der niedrigen Stufen der Di- und Trisaccharide. Er soll daher zuerst besprochen werden, zumal der hierbei gewonnene Einblick in das Wesen der saccharifizierenden Enzyme auch für die Diskussion der Polysaccharidspaltung nicht ganz ohne Nutzen ist.

Die zuckerspaltenden Fermente (Hexosidasen).

Da alle tierischen und fast alle pflanzlichen zuckerspaltenden Fermente irgendwelche Hexoseacetale zerlegen, sollen sie, einem Vorschlage Eulers folgend, Hexosidasen genannt werden.

Das Reaktionssystem.

Die fermentative Zuckerspaltung ist neben der Fettspaltung von allen enzymatischen Katalysen am weitesten geklärt. Während die Esterhydrolyse im Adsorptionsraum eines mikro- oder gar makroheterogenen Systems stattfindet (s. S. 919 ff.), reagieren Saccharase, Lactase und Maltase in homogener wässeriger Lösung mit ihren Substraten. Die Fermentsubstratverbindung bildet sich infolgedessen nach dem klassischen Gesetz idealer verdünnter Lösungen, dem Massenwirkungsgesetz:

$$\frac{\text{Fermentsubstratverbindung}}{\text{Ferment} \times \text{Substrat}} = k \text{ (Affinitätskonstante}^4\text{)}.$$

Damit stimmt überein, das z. B. die Saccharasen im Gegensatz zu den Lipasen, in ihrer Wirkung von ihrem zufälligen Kolloidmilieu unabhängig sind. Sie spalten *quantitativ* gleich in der Hefezelle und Extrakt, im Rohauszug und im mehrtausendfach gereinigten Zustand. Ja sogar, wenn das Ferment nachweislich adsorbiert ist, z. B. an Tonerde, scheinen die Gruppen, die mit dem Zucker reagieren,

[1]) Bergmann, M.: Zitiert auf S. 923. [2]) Oppenheimer, C.: Zitiert auf S. 923.
[3]) Pringsheim, H.: Zitiert auf S. 923.
[4]) Euler, H. v., u. J. Laurin: Über die Temperaturempfindlichkeit des Sacch. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 108, S. 64. 1919. — Michaelis, L. u. M. L. Menton: Die Kinetik der Invertinwirkung. Biochem. Zeitschr. Bd. 49, S. 333. 1913. — Kuhn, R.: Saccharose- und Raffinosewirkung des Invertins. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 125, S. 28. 1922—1923. — Willstätter, R., R. Kuhn u. H. Sobotka: Über die relative Spezifität der Hefemaltase. Ebenda Bd. 134. S. 224. 1923/1924. — Willstätter, R., R. Kuhn u. H. Sobotka: Über die einheitliche Natur der β-Glucosidase des Emulsins. Ebenda Bd. 129, S. 33. 1923.

unberührt von der Fesselung ihres kolloidalen Trägers in die freie Lösung hinauszuragen. Auch das adsorbierte Enzym spaltet den Zucker nicht anders als in freiem Zustand[1]). Bei der Hefe*maltase* sind allerdings Abweichungen, aber nur unbedeutende, von dem zuletzt geschildeten Verhalten gefunden[2]).

Daß hier allgemein ausgesprochen ist, die zuckerspaltenden Fermente vereinigten sich mit ihrem Substrat nach dem Massenwirkungsgesetz, bedarf einer Begründung. Experimentell festgestellt ist dieser Reaktionstypus nur für pflanzliche Enzyme, da die tierischen kaum in den nötigen Quantitäten zu gewinnen sind.

Nun sind z. B. tierische und pflanzliche Saccharase (auch Maltase, für Lactase fehlen die Unterlagen) nicht ganz identisch[3]). Der Unterschied ist aber kaum größer als bei den verschiedenen pflanzlichen Saccharasen unter sich und sicher kleiner als der zwischen Hefesaccharase und -maltase. Wenn so verschiedene Fermente wie Hefemaltase[4]) und z. B. die aromatische Glucoside hydrolysierende β-Glucosidase[5]) des Emulsins der Massenwirkung gehorchen, so scheint die Allgemeingültigkeit dieses Gesetzes für die zuckerspaltenden Enzyme gesichert und darf unbedenklich auch auf die saccharafizierenden *Darm*fermente übertragen werden[6]).

Spezifität.

Ferner sind alle Hexosidasen im Gegensatz zu den wenig spezifischen Lipasen ungemein scharf auf ihre Substrate eingestellt — nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ. Dies zeigt schon die Namengebung nach einzelnen Substraten, Saccharase, Maltase usw. Berücksichtigt man, daß die Disaccharide Lactose und Maltose z. B., die ganz spezifisch von zwei verschiedenen Fermenten gespalten werden, beide zwei Hexoaldosen in Acetalbindung enthalten, so erscheint diese Spezifität bemerkenswert ausgesprochen. Die beiden Zucker unterscheiden sich nur durch verschiedene optische Konfiguration einer Komponente und dadurch, daß bei beiden die Hexosen von verschiedenen C-Atomen aus gekoppelt sind (1—6 Bindung bei Maltose 1—5 Bindung bei Lactose).

Immerhin braucht auch in dieser Gruppe nicht jedes Substrat ein besonderes Ferment; ein Ferment „paßt" auch hier oft für mehrere Saccharide.

Das Wesen dieser Spezifität ist nicht ganz ungeklärt. Es handelt sich um eine Affinitätsspezifität. Jedenfalls ist das in den bisher untersuchten Fällen so [Michaelis und Pechstein[7]), Kuhn[8])]. Wenn also ein Ferment dieser Gruppe

[1]) Willstätter, R. u. R. Kuhn: Bemerkungen über die Elution von Saccharase und Maltase aus ihren Adsorbaten. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 116, S. 53. 1921. — Nelson, J. U. u. D. J. Hitchcock: The activity of adsorbed invertase. Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 43, S. 1956. 1921.

[2]) Willstätter, R. u. E. Bamann: Zur Kenntnis der Hefemaltase. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 151, S. 242. 1926.

[3]) Viele Hefesaccharasen spalten im Gegensatz zum Darmenzym auch das Trisaccharid Raffinose, die Darmsaccharase hat ein anderes p_H-Optimum als die Hefe; pflanzliche Maltase hydrolysiert anders als tierische neben Maltose auch α-Methylglucosid u. a. m.

[4]) Willstätter, R., R. Kuhn u. H. Sobotka: Zitiert auf S. 924.

[5]) Willstätter, R., R. Kuhn u. H. Sobotka: Zitiert auf S. 924.
sidase des Emulsins. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 129, S. 33. 1923.

[6]) Die *Größe* der Affinitätskonstante schwankt natürlich — sogar für Hefesaccharasen verschiedener Herkunft —, und muß für jedes genetisch selbständige Ferment einzeln bestimmt werden.

[7]) Michaelis, L. u. H. Pechstein: Über die verschiedenartige Natur der Hemmungen der Invertasewirkung. Biochem. Zeitschr. Bd. 60, S. 79. 1914.

[8]) Kuhn, R.: Affinität der Enzyme zu stereoisomeren Zuckern. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 127, S. 234. 1923. — Kuhn, R.: Vergleiche von Hefe- und Takasaccharase. Ebenda Bd. 129, S. 54. 1923. — Kuhn, R.: Über den Einfluß stereoisomerer Zucker usw. Ebenda Bd. 135, S. 1. 1923—1924. — Kuhn, R.: Über die spez. Natur und den Wirkungsmechanismus kohlehydrat- und glykosidspaltender Enzyme. Naturwissenschaften 1923, S. 732.

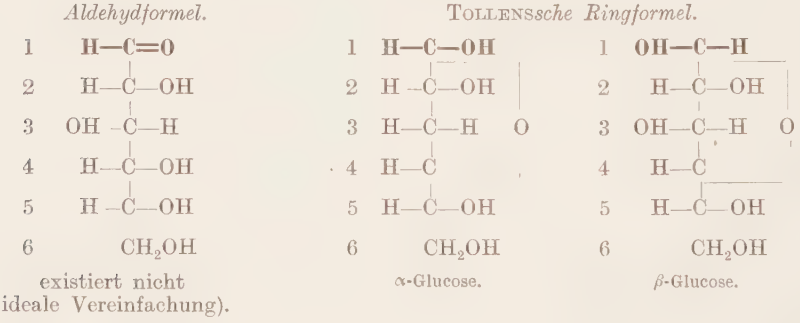
einen Zucker nicht spaltet, so bleibt nicht der Zerfall der intermediären Fermentsubstratverbindung aus, sondern diese bildet sich gar nicht erst (vgl. Rona, Bd. I ds. Handb.). Das Enzym zeigt nur zu den Substraten Affinität, die es spalten kann.

Welche Konstitutionsbedingungen ein Saccharid erfüllen muß, damit sich ein bestimmtes Ferment mit ihm verbindet, darüber lassen sich wenigstens gewisse Aussagen machen.

Die Hexoaldosen und -ketosen haben, wenn man von der Aldehyd- und Ketongruppe zunächst absieht, mehrere asymmetrische C-Atome. Die hierdurch bedingten stereoisomeren Zucker sind durch ihre Namen unterschieden, z. B. Glucose, Galactose usw. Von den zahlreichen so möglichen Hexosen sind nun nur Acetale der d-Glucose, d-Galactose, d-Mannose und d-Fructose von den Hexosidasen hydrolysierbar [Emil Fischer[1])].

Diese Monosaccharide liegen aber in je zwei verschiedenen stereoisomeren Formen vor. Es ist nämlich auch die oben noch nicht in die Betrachtung einbezogene Aldehyd- bzw. Ketongruppe der Hexosen asymmetrisch infolge einer ringförmigen Bindung des Sauerstoffs (Tollens). Die beiden so bedingten, optisch verschiedenen Modifikationen werden als α- und β-Formen unterschieden, z. B. α-*d*-Glucose, β-*d*-Glucose, α-*d*-Galactose, β-*d*-Galactose usw. Aus beiden Variationen (α und β) der obengenannten 4 Hexosen können fermentativ spaltbare Acetale aufgebaut werden, wenn auch nicht alle so denkbaren Zucker natürlich vorkommen.

Glucoseformeln.



Die α-Formen drehen das polarisierte Licht viel stärker als die β-Formen. In wässeriger Lösung gehen sie schnell in die andere Modifikation über, bis eine α-β-Gleichgewichtslage eingetreten ist (Mutarotation), auf die sich die Angaben der spezifischen Drehung der verschiedenen Zucker beziehen, z. B. für Glucose 52,6°. Ist an einen solchen Zucker in seiner Aldehyd- oder Ketongruppe ein anderer Zucker oder Alkohol gebunden, so enthält die Bezeichnung dieser Verbindung die beiden Komponenten und am Namen des aldehyd- (bzw. keton-)gebundenen Zuckers das Suffix „id". Eine derartige Verbindung einer α-Glucose mit Methylalkohol heißt demnach Methyl-α-Glucosid mit einer zweiten Glucose Glucose α-Glucosid, d. i. Maltose (analog Galactoside, Fructoside usw.). In die Bindung mit einem anderen Radikal geht die reduzierende Gruppe nie mit ihrem α-β-Gleichgewichtszustand ein, sondern entweder nur als α- oder nur als β-Form.

[1]) Fischer, E.: Untersuchungen über Kohlehydrate und Fermente. Bd. II, S. 7. 1922. Berlin 1909.

Es sind zahlreiche spaltbare Verbindungen möglich, von denen oft mehrere von demselben Enzym hydrolysiert werden. Dies kann dann geschehen, wenn diese Verbindungen alle Aldehyd- bzw. Ketonäther *derselben Hexose* sind. So hydrolysiert eine bestimmte Hexosidase des Mandelemulsins die verschiedensten aromatischen und aliphatischen β-Glucoside[1]), ist dagegen refraktär gegen die Acetale selbst der so nah verwandten α-Glucose und natürlich erst recht gegen Fructoside, Galactoside usw. Da in diesem Fall die Angreifbarkeit der verschiedenen Substrate durch das Enzym vorwiegend durch die Glucose in β-Bindung bestimmt scheint, hat man dieses als β-Glucosidase bezeichnet.

Analog gibt es unter den Hexosidasen α-Glucosidasen, Fructosidasen usw. So ist Hefemaltase eine α-Glucosidase, da sie Methyl-, Äthyl-, Phenyl-α-Glucosid und Glucose-α-Glucosid (Maltose) zerlegt[1]). Aber selbst in diesen Fällen von Vielseitigkeit des Ferments ist die zweite Komponente nicht beliebig auswechselbar: Fructose-α-Glucosid (Rohrzucker) wird bekanntlich von Maltase nicht angegriffen. Dagegen zerlegen tierische disaccharidspaltende Fermente meist überhaupt nur ein einziges Substrat. Man kann sie daher nicht in das System Glucosidasen, Fructosidasen einordnen. Eine Zeitlang glaubte man allerdings auch Hexosidasen, die nur ein einziges Disaccharid spalten, als Glucosidasen, Fructosidasen usw. mit innerem Sinn bezeichnen zu können. Es schien nämlich, als lagerten sich auch solche Enzyme nur an einen einzigen Hexoserest ihres Substrates an und hydrolysierten es von dort aus.

Diese Anschauung beruhte auf dem Befund, daß von den Spaltprodukten eines höheren Zuckers in den ersten Versuchen immer nur eine Hexose Affinität zu dem Enzym zeigte, welches das betreffende Saccharid zerlegte, die anderen nicht. Man nahm nun an, daß diese Affinitätsverhältnisse der Hexosen zum Ferment sich bei ihrer Verbindung zum Substrat nicht änderten, und somit die als Spaltprodukt bevorzugte Hexose auch die Enzymaffinität des höheren Zuckers veranlaßte[2, 3]).

Vorkommen und Wirkungsbedingungen der Verdauungshexosidasen.

Saccharase.

Saccharase scheint im Verdauungstraktus der meisten höheren Wirbeltiere und Insekten[4]) vorkommen; außerdem ist sie bei Astacus und Helix nachgewiesen[5]). Bei den höheren Wirbeltieren handelt es sich offenbar um eine ausschließliche Saccharose-Saccharase[6]); dagegen dürfte bei Astacus und Helix offenbar eine α-Fructosidase vorliegen, da in deren Verdauung neben Saccharose auch andere α-Fructoside, wie Raffinose, gespalten werden. Bei den Insekten ist die Substratspezifität zur Zeit unbekannt.

Im Verdauungskanal der höheren Wirbeltiere ist das Ferment mit Sicherheit nur in der Schleimhaut des Dünndarms nachgewiesen, und zwar bei Hund,

[1]) Willstätter, R., R. Kuhn u. H. Sobotka: Zitiert auf S. 924.

[2]) Vgl. dazu C. Oppenheimer: Die Fermente, Bd. I und II, S. 524ff. u. 27ff., wo dieser Gedanke zur Grundlage der ganzen Einteilung der Hexosidasen gemacht ist.

[3]) Vgl. jedoch Kuhn, R. u. H. Münch: Über Gluco- und Fructosaccharase. Hoppe-Seylers Zeitsch. f. physiol. Chem. Bd. 150, S. 220. 1925.

[4]) Jordan, H. L. u. Begemann: Bedeutung des Darmes von Helix. Zool. Jahrb. Bd. 38, S. 565. 1921. — Axenfeld: Invertin im Honig und Insektendarm. Zentralbl. f. Physiol. 1903, Nr. 10, S. 286.

[5]) Jordan, H. L. u. Begemann: Bedeutung des Darmes von Helix. Zool. Jahrb. Bd. 38, S. 565. 1921.

[6]) Fischer, E. u. W. Niebel: Über das Verhalten der Polysaccharide gegen tierische Sekrete. Sitzungsber. d. preuß. Akad. d. Wiss., 30. Jan. 1896.

Mensch, Pferd[1]), Schwein[2]), Katzen und Kaninchen, sowie Tauben[3]), und zwar von der Geburt, ja dem Fötaldasein an. Es fehlt angeblich bei Wiederkäuern[1]).

Im Magensaft ist keine Saccharase vorhanden[4]), auch im normalen Speichel und Pankreas wohl nicht[5]), gelegentliche abweichende Beobachtungen[6]) mögen sich durch die Anwesenheit von Leukocyten, beim Speichel vielleicht auch Mundbakterien erklären.

Für eine Rohrzuckerspaltung im größeren Umfang, also physiologisch, kommen *nur* die Fermentmengen der Darmwand in Frage. Diese dienen auch sicher der Verdauung und nicht etwa dem Zellstoffwechsel, in dem intermediär ja gar keine Saccharose vorkommt. Dagegen ist es zweifelhaft, wie weit das Enzym in den normalen Darmsaft übergeht. Dessen rohrzuckerspaltende Wirkung ist nämlich unverhältnismäßig gering[7]).

In diesem Fall würde der Rohrzucker entweder nur an der Zelloberfläche[2]) oder bei der Passage der Darmwand gespalten, ähnlich, wie es durch die Endofermente der Hefe geschieht, oder aber man muß eine ganz spezifische Saccharaseabgabe der Darmwandzellen nur an Rohrzuckerlösungen annehmen. Eine aktive Sekretion scheint aber dafür nicht in Frage zu kommen, da isolierte narkotisierte Darmschlingen Saccharoselösungen nicht schlechter aufspalten als nichtnarkotisierte[8]) Es könnte sich allerdings in diesem Falle immer noch um eine rein physikochemische „Elution" des von der Zelle adsorbierten Enzyms handeln, ähnlich, wie sie durch Rohrzucker auch gegenüber tonerdeabsorbierter Saccharase stattfindet[9]).

Nach Euler fällt der Fermentgehalt der Darmschleimhaut beim Menschen in folgender Reihe der Darmabschnitte: Oberes Jejunum, unteres Jejunum, Duodenum, Ileum[2]).

Die menschliche Darmsaccharase wird bei 51° in einer Stunde zur Hälfte inaktiviert, bei 55° ganz[10]).

Ihre optimale [H] Konzentration liegt zwischen 6 und 8 [bei Hefe ca. 4,5[2])]. Hierin liegt also eine weitgehende Anpassung an ihr natürliches Wirkungsmilieu (Reaktion des Darmes p_H 8—9).

[1]) Fischer, F. u. W. Niebel: Zitiert auf S. 927.

[2]) Euler, H. v. u. Swanberg: Über Darmsaccharase. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 115, S. 43. 1921.

[3]) Widdicombe: On digestion of cane-sugar. Journ. of physiol. Bd. 28, S. 174. 1902.

[4]) Lusk, G.: On the absence of canesugar inverting enzyme in the gastric juice. Proc. of the Americ. physiol. soc., Philadelphia, Dezember, Bd. 29—30. 1903; Biochem. Zentralbl. Bd. 2, S. 821. — Hill, R. M. u. Lewis: Hydrol. of sucr. in the human stom. Americ. journ. of physiol. Bd. 59, S. 413.

[5]) Brown u. Heron: Über die hydrolytische Wirkung des Pankreas und des Dünndarms. Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 204, S. 228. — Lisbonne, M.: Sur l'inv. de la salive. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 68, S. 983. 1910.

[6]) Jona, J.: Salivary adaption. Journ. of physiol. Bd. 40, S. 21. 1910. — Vandervelde, A. J.: Über polar. meßbare Zuckerzerstörung in physiologischer Flüssigkeit. Biochem. Zeitschr. Bd. 23, S. 324. 1909.

[7]) Röhmann: Über Sekretion und Resorption im Dünndarm. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 41, S. 424 (dort ältere Literatur). S. auch Körner: Über die Veränderung des Rohrzuckers im Magen-Darmkanal. Zeitschr. f. Biol. Bd. 33, S. 404. 1896. — Bierry, H.: Saccharose spaltende Fermente. Biochem. Zeitschr. Bd. 44, S. 415. 1912 (Literatur).

[8]) Knaffl-Lenz, E.: Über Darmsaccharase. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 119, S. 60. 1922.

[9]) Willstätter, R. u. R. Kuhn: Bemerkungen über die Elution von Saccharase und Maltase aus ihren Adsorbaten. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 116, S. 53. 1921.

[10]) Euler, H. v. u. Myrbäck: Über die Temperaturempfindlichkeit des rohrzuckerspaltenden Enzyms des menschlichen Jejunums. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 115, S. 68. 1921.

Maltase.

Sie kommt bei fast allen Säugetieren und Vögeln vor, andere Tierklassen scheinen nicht untersucht. Sie scheint im Gegensatz zu den Hefemaltasen nur Maltose[1]) zu spalten. Im menschlichen Mundspeichel kommt sie höchstens in physiologisch bedeutungsloser Menge vor[2]). Es ist dabei offen, wie weit sie von Bakterien stammt. Im Speichel der Tiere, der ja meist auch keine Amylase enthält, dürfte sie sicher fehlen.

Dagegen findet sie sich bei allen untersuchten Tierarten außer dem Rind in der Darmschleimhaut und in geringerer Menge im Pankreas[3]), und zwar auch schon vom Fötaldasein an[4]). Wie weit Pankreasmaltase sezerniert wird, scheint nicht bekannt, sie könnte auch ein Organferment sein, da Maltase in allen Organen vorkommt. In der Darmwand findet sich, genau wie bei der Saccharase, mehr Ferment als in ihrem normalen Sekret, so daß die dort erörterten Möglichkeiten der Disaccharidspaltung auch hier in Frage kommen.

Lactase.

Lactase ist bei Säugetieren, Insekten[5]) und Helix[6]) gefunden.

Die Darmschleimhaut des jungen Säugetieres enthält stets das Ferment[7]), während dies im Alter nicht der Fall zu sein scheint[8]). Ob das Pankreas irgendeiner Altersstufe irgendeines Säugetieres Lactase enthält, darüber sind die Angaben absolut strittig, ebenso wie die Möglichkeit, ein Wiederauftreten des Ferments bei erwachsenen Tieren durch Milchfütterung zu erzielen[9]).

Wie die anderen Disaccharasen scheint auch Lactase von der Darmschleimhaut nur wenig an das Sekret abgegeben zu werden[10]).

Ca sollen die Lactasewirkung hemmen, Phosphationen sie fördern. Die [H] optimaler Wirkung liegt bei $p_H = 5$.

Sonstige Hexosidasen.

Der fermentative Abbau gewisser pflanzlicher Kohlehydrate, der Cellulose, wie der Hemicellulose, Lichenin, eines weit verbreiteten Reservestoffes führt über

[1]) Fischer, E. u. W. Niebel: Zitiert auf S. 927.

[2]) v. Mering: Einfluß von diastatischen Fermenten auf Stärke usw. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 5, S. 185. 1881. — Allaria, G. B.: Esiste la maltosi nella saliva del lattante? Pediatria Bd. 17, S. 896; Zentralbl. f. Biochem. Bd. 10, S. 1979.

[3]) v. Mering: Einfluß von diastatischen Fermenten auf Stärke usw. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 5, S. 185. 1881. — Kuhn, R. u. H. Münch: Zitiert auf S. 927.

[4]) Ibrahim, I.: Die Doppelzuckerfermente bei menschlichen Neugeborenen. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 66, S. 19. 1910.

[5]) Straus: Über das Vorkommen einiger Kohlehydratfermente bei Lepidopteren und Dipteren. Zeitschr. f. Biol. Bd. 52, S. 95. 1909.

[6]) Bierry, H.: Invertines et lactases animales. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 148, S. 949. 1909.

[7]) Röhmann u. Lappe: Die Lactase des Dünndarms. Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 28, S. 2506. 1895. — Bierry, H. u. Salazar: Recherches sur la lactase animale. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 57, S. 181. 1904.

[8]) Peutz u. Vogel: Über die Einwirkung der Magen- und Darmschleimhaut auf einige Biosen. Zeitschr. f. Biol. Bd. 32, S. 304. 1895. — Dastre: Transf. du lactose. Arch. de physiol. 1890, S. 103. — Distaso, A.: Peut on créer une funct. nouv. etc. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 82, S. 427. 1919.

[9]) Foa: Ric. sulla lattasi intestinale. Arch. di fisiol. Bd. 8, S. 121. 1910. — Bierry, H.: Le sucr. pancr. contient-il de la lact.? Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 58, S. 701. 1901. — Wohlgemuth, J.: Zur Frage der Bildung einer Lactase im Pankreas nach Ernährung mit Milchzucker. Charité-Ann. Bd. 32, S. 306. 1908. — Ibrahim, I. u. L. Kaumheimer: Zur Frage der Pankreaslactase. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 62, S. 287. 1909.

[10]) Hamburger u. Hekma: Sur le suc intestinal de l'homme. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 4, S. 805. 1902.

Cellobiose, ein Glucose-β-Glucosid. Auch in den mit HCN gekoppelten Glucosiden pflanzlicher Samen liegen nur β-Bindungen vor. Pflanzenfresser, die diese verschiedenen Stoffe in der Verdauung ausnutzen können, müssen also eine oder vermutlich mehrere β-Glucosidasen zur Verfügung haben. Bei den Wiederkäuern werden diese Fermente von Bakterien geliefert[1]). Andererseits scheint beim Pferd, Kaninchen und Hund β-Glucosidase auch in geringer Menge in der Darmschleimhaut vorzukommen[2]), aber nicht in den Darmsaft überzugehen[3]). Dagegen sind bei Arthropoden, Würmern und Schnecken β-Glucosidasen weit verbreitet[4]).

Amylasen.

Der Abbau der Polysaccharide ist nach unseren heutigen Anschauungen von der Zusammensetzung dieser Körper ein Nacheinander oder Nebeneinander prinzipiell verschiedener Vorgänge. Dies ist in der Einleitung (s. S. 922) bereits kurz angedeutet.

Die Vorgänge sind bei den Kohlehydraten, dank der Forschungen von Pringsheim, Karrer, Piktet und Bergmann, viel weiter geklärt als bei den Eiweißkörpern. Hier soll nur das kurz angeführt werden, was im wesentlichen gesichert erscheint und für die Frage der fermentativen Verdauung von unmittelbarer Wichtigkeit ist. Hierbei stehen naturgemäß die Verhältnisse des Stärke- und Glykogenabbaus und die Zusammensetzung dieser beiden Körper im Vordergrund.

Spezifität.

Die Grundkörpertheorie der Polysaccharide (Polyosen).

Man hat sich früher Polysaccharide, z. B. Stärke oder Glykogen als eine außerordentlich lange Kette von glucosidisch (s. S. 926) verbundenen Glucoseresten (fast 1000), Molgewicht der Glucose 180, des Stärkemolats 90—120 000) vorgestellt, von dem durch Amylase ein Maltosemolekul nach dem andern abgespalten würde.

Diese Kettentheorie ist heute wohl ziemlich allgemein aufgegeben und durch Elementarkörpertheorie ersetzt.

Direkte Beweise der Elementarkörper durch Isolierung haben von der altbekannten Summenformel der Polysaccharide $(C_6H_{10}O_5)_n$ auszugehen. Die Elementarkörper müssen nach dieser Formel Anhydride sein. Denn nur so kann man erklären, daß gegenüber dem n-fachen der Hexoseformel nH_2O fehlen. Die Elementarkörper treten ja nicht unter Wasseraustritt zur Polyose zusammen, sondern sind durch Nebenvalenzen und Assoziationskräfte aneinandergelagert.

Man hat tatsächlich alle Kohlehydrate in einfache Anhydride auflösen können und in mehreren dieser Fälle gezeigt, daß diese Anhydride nicht Bruchstücke eines Riesenmoleküls, sondern strukturchemisch anscheinend weitgehend das-

[1]) Grisson: Über das Verhalten der Glykosidase im Tierkörper. Dissert. Rostock 1887; Malys Jahresber. d. Tierchem. 1887, S. 91. — Fischer, E. u. W. Niebel: Zitiert auf S. 927.

[2]) Grisson: Über das Verhalten der Glykosidase im Tierkörper. Dissert. Rostock 1887; Malys Jahresber. d. Tierchem. 1887, S. 91. — Wakabayashi, T. u. J. Wohlgemuth: Zitiert auf dieser Seite, Note 3. — Fischer, E. u. W. Niebel: Zitiert auf S. 927.

[3]) Wakabayashi, T. u. J. Wohlgemuth: Über die Fermente in dem Sekret des Dünn- und Dickdarms. Internat. Beitr. z. Pathol. u. Therapie d. Ernährung Bd. 2, S. 519, S.-A.

[4]) Kobert: Über einige Enzyme wirbelloser Tiere. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 99, S. 116, S.-A. 1903. Giaja, Jean: Ferm. des glucosides et des hydrates de carbone chez les Moll. et les Crustac. Paris: Henri Jouve 1909. — Karrer, Staub u. Joos: Über die Zerlegung der Lichenase in Teilenzyme. Helvetica chim. acta Bd. 7, S. 154. 1924.

selbe wie ihre Ausgangspolyose sind. Die von PRINGSHEIM aus dem Lichenin[1]) und der Cellulose[2]) gewonnenen einfachen Glucoseanhydride Lichosan und Cellosan zeigen nämlich in Wasser NaOH und Pyridin als Lösungsmittel genau dieselbe optische Drehung wie ihre Ausgangsmaterialien[2]); diese Übereinstimmung ist besonders bemerkenswert, weil die Drehung dieser Stoffe in den angegebenen drei Lösungsmitteln sehr verschieden ist. Außerdem reassoziieren sich Lichosan und Cellosan genau wie ein aus dem pflanzlichen Reservekohlenhydrat Inulin gewonnenes Anhydrid in Wasser spontan zu kolloidalen Teilchen und gelartigen Strukturen. Im Fall des Inulins und Lichenins geben diese wieder dasselbe Röntgenbild wie das Ausgangsmaterial; bei den Celluloseregeneraten des Cellosans ist dieser letzte Punkt noch nicht untersucht. Ein besonders reines Hexoseanhydrid hat BERGMANN[3]) ebenfalls aus dem Lichenin gewonnen, das er Lichohexosan nennt. Wenn dieser Forscher auch bezüglich der absoluten Strukturidentität der Grundkörper mit dem hochkolloidalen Ausgangsmaterial prinzipielle Bedenken hat, glaubt auch er nicht, daß bei seinen chemischen Isolierungsmaßnahmen etwa echte Acetalbindungen gelöst werden. Hier scheint die Grundkörpertheorie direkt bewiesen, da man die betreffenden Anhydride in der Hand hat.

Ganz soweit ist man bei Stärke und Glykogen noch nicht. Zwar ist es KARRER[4]) gelungen, durch einfache Methylierung in alkalischer Lösung, wo erwiesenermaßen eine Sprengung glucosidischer Bindungen nicht eintritt, methylierte Anhydride aus 4—6 Glucoseresten zu erhalten[4]). Da bei der Desassoziation keine Glucosidbindungen gelöst sind, könnten diese Anhydride natürlich methylierte Elementarkörper oder Gruppen von solchen sein, aber der direkte Beweis fehlt. PICTET[5]) hat Stärke in Anhydride verwandelt, von denen eins, das Trihexosan, aus drei Glucoseresten besteht, das andere Dihexosan aus zwei Anhydrotraubenzuckern. Diese beiden Produkte verhalten sich nun fermentchemisch völlig wie Glykogen und Stärke, könnten also demnach deren Elementarkörper sein: Sie werden im Gegensatz zu allen Mono- und Disacchariden von dem isolierten glykolytischen Ferment des Muskels genau so gut zu Milchsäure gespalten wie das Glykogen oder die Stärke selbst (MEYERHOF), während die durch Wasseraustritt aus den Hexosen entstehenden offenen Tri- und Disacharide nicht weiter zerlegt werden[6]). Sie werden von den verschiedenen Amylasen bzw. Amylase + Komplement (s. unten S. 937 u. 939) zu Maltose hydrolysiert[7]) und können andererseits bei geeigneter Leitung des fermentativen Abbaus von Stärke und Glykogen als „Restkörper" (PRINGSHEIM) aus dem Abbaugemisch[8]) isoliert werden. Und doch sind die Hexosane keine unveränderten Elementarkörper: Sie haben eine

[1]) PRINGSHEIM, H.: Zitiert auf S. 923.

[2]) PRINGSHEIM, H., J. LEIBOWITZ, A. SCHREIBER u. E. KASTEN: Über die Konstitution der Cellulose (Liebigs Ann. d. Chemie Bd. 448, S. 163. 1926.

[3]) BERGMANN, M. u. E. KNEHE: Über ein assoziierendes Hexosan. Liebigs Ann. d. Chemie Bd. 448, S. 76. 1926.

[4]) KARRER: Zitiert auf S. 923.

[5]) PICTET u. JAHN: Sur un nouveau produit de dépolymérisation de l'amidon. Helvetica chim. acta Bd. 5, S. 640. 1922.

[6]) MEYERHOF, O.: Über die Abtrennung des milchsäurebildenden Ferments usw. Naturwissenschaften 1926, S. 196. Enzymat. Milchsäurebildung im Muskelextrakt II. Biochem. Zeitschr. Bd. 178, S. 462. 1926.

[7]) PRINGSHEIM, H.: Über die Konstitution der Stärke, des Glykogens und der Flechtenstärke. Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 57, S. 1581. 1924.

[8]) SJÖBERG, K.: Über das Pringsheimsche Komplement der Amylasen. Biochem. Zeitschr. Bd. 159, S. 468. 1925. — PRINGSHEIM, H. u. A. BEISER: Komplement der Amylase, III. Ebenda Bd. 148, S. 336. 1924. — SJÖBERG, R.: Über einige neue Prodd. d. enzym. Spaltg. der Stärke. Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 57, S. 1251. 1924.

andere optische Drehung als Stärke- und Glykogenlösungen und reassoziieren sich auch nicht zu Kolloiden[1]). Immerhin lassen diese Beobachtungen zusammen mit einer Fülle anderer (vgl. ds. Handb., ds. Bd., Beitrag Bergmann, S. 113) auch bei tierischer und pflanzlicher Stärke die Grundkörpertheorie im Recht erscheinen. Dies gilt besonders, wenn man berücksichtigt, daß die Kettenformel nicht haltbar und bei anderen Polysacchariden die Zusammensetzung aus Grundkörpern einwandfrei erwiesen ist.

Konstitutionelle Verschiedenheit von Stärke und Glykogen.

Bei der bisherigen vereinfachten Betrachtung ist Stärke und Glykogen gemeinsam behandelt; sie müssen nun kurz auf ihre Verschiedenheiten verglichen werden.

Stärke ist ein Gemisch von zwei Substanzen, deren Eigenschaften additiv das Verhalten des Amylums bestimmen[2]). Die eine, Amylose ist ein aschefreies Polysaccharid, löst sich klar und ohne zu quellen in heißem Wasser und färbt sich mit Jod blau, Molatgewicht ca. 80 000, die andere, Amylopectin, enthält etwas Phosphat, vermutlich als Kohlehydratester, ist wasserunlöslich und zeigt eine rotviolette Jodfarbe und quillt. Ihr Molatgewicht beträgt etwa 120 000. Die rohe Pflanzenstärke zeigt die Eigenschaften beider Komponenten. Sie quillt *und* löst sich in heißem Wasser, sie färbt sich mit wenig Jod blau, da die Amylose dieses zuerst an sich reißt, und bekommt mit viel Jod durch Hervortreten des Amylopectins eine violette bis schwarze Mischfarbe. Glykogen enthält, wie Amylopectin, Phosphatester[3]), färbt sich mit Jod rotbraun, quillt aber nicht und löst sich in Wasser (Molatgewicht ca. 140 000). Die Beurteilung der angegebenen Unterschiede im Verhalten der drei Körper hat davon auszugehen, daß es sich hier um *kolloidale Phänomene* handelt, die zu der chemischen Struktur der Kohlehydratgrundkörper in keiner direkten Beziehung zu stehen brauchen. Bezüglich der Molatgewichte ist das auf dem Boden der Elementarkörpertheorie ohne weiteres einleuchtend. Ebenso liegt das bezüglich der Affinitäten zum Wasser (Quellung, Löslichkeit), die vielleicht in erster Linie vom Aschengehalt abhängen. So hat Sameč das unlösliche Amylopectin durch Absprengung des Phosphates wasserlöslich machen können und umgekehrt die klar lösliche Amylose durch Phosphorylisierung in einen unlöslichen, quellenden Kleister verwandelt. Auch für die Jodreaktion ist gegenüber älteren, chemischen Anschauungen endgültig festgestellt, daß es sich um eine reine Adsorption handelt, die dementsprechend von manchen kolloidalen „Zufälligkeiten" (Elektrolytgehalt usw.) abhängt[4]) So geben auch ganz andere Stoffe, wie Saponarin, amorphe Cholsäure im geeigneten Dispersitätsgrad blauviolette Jodfärbungen.

Für die Frage nach der chemischen Identität der Kohlehydratgrundkörper, d. h. nach der Hauptmasse der Substanz sind die besprochenen Phänomene in keiner Richtung ausschlaggebend. Diese Frage kann nur durch strukturchemische Ergebnisse beantwortet werden. Da nun Glykogen wie beide

[1]) Pringsheim, H.: Zitiert auf S. 923.

[2]) Sameč, M. u. Mitarbeiter: Studien über Pflanzenkolloide. Kolloidchem. Beih. Bd. 3, S. 123; Bd. 4, S. 132; Bd. 6, S. 23; Bd. 7, S. 137; Bd. 8, S. 33; Bd. 10, S. 289; Bd. 12, S. 288; Bd. 13, S. 272; Bd. 16, S. 89 u. 285; Bd. 19, S. 203. 1924. — Sameč, M.: Die kolloiden Zustandsänderungen der Stärke. Internat. Zeitschr. f. physiol.-chem. Biol. Bd. 1, S. 173. 1914.

[3]) Sameč, M. u. Isajiwic: Sur la Compos. du Glycog. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 176, S. 1419. 1923.

[4]) Harrison: Zeitschr. f. Kolloidchem. Bd. 9, S. 5. 1911.

Stärkekomponenten durch Amylasen verschiedener tierischer und pflanzlicher Herkunft + Komplement wie durch rein chemische Maßnahmen vollständig zur Maltose abgebaut werden, hält sie KARRER[1]) für identisch, nämlich zu 100% aus Maltoseresten aufgebaut. Führt man dagegen den Abbau nicht soweit durch, etwa durch Erhitzen in Glycerin, so bekommt man aus Amylopectin und Glykogen Trihexosan, aus Amylose Dihexosan[2]), die bei weiterer Aufspaltung durch Amylose + Komplement (s. S. 937) beide restlos in Maltose übergehen. Demnach sind offenbar zwar Amylopectin und Glykogen in ihren Kohlehydratgrundkörpern ganz oder fast identisch, unterscheiden sich aber von der Amylose[3]). Dieser Unterschied ist nicht mehr erkennbar, wenn der Abbau bis zur Maltose geht, woraus sich die KARRERsche abweichende Ansicht erklären dürfte[4]).

Daß Amylopectin und Glykogen im Gegensatz zur Amylose einen dem Trihexosan nahestehenden Grundkörper haben, erhellt auch daraus, daß bei ihrer Spaltung durch komplementarme Amylose ein wechselnder Anteil an Trihexosan (Grenzdextrin) zurückbleibt; Amylose wird dagegen von solchem Ferment meist restlos zu Maltose gespalten[5]). Nur bisweilen bleibt Grenzdextrin, in diesem Fall aber Dihexosan zurück[6]).

Durch diese Verschiedenheiten der verdaulichen Kohlehydrate wird die Frage der Amylasenspezifität noch verwickelter, als sie es schon durch die Grundkörpertheorie war. Werden die beiden Arten der Grundkörper von einem Enzym oder zwei Teilfermenten gespalten? Dazu ist folgendes zu sagen.

Die wiederholt angeführte Spaltbarkeit der Hexosane durch geeignete amylolytische Systeme zeigt folgendes: Amylase desassoziiert nicht etwa nur die kolloidalen Kohlehydrate, worauf sich die isoliert nicht existenzfähigen Elementarkörper automatisch in Maltose umlagern, sondern das Ferment greift Hauptvalenzbindungen mit echter Hydrolyse an, wie aus der Spaltung der isolierten Hexosane hervorgeht (vgl. dazu ferner S. 934ff.). Damit rückt die Frage in den Mittelpunkt des Interesses, was für Hauptvalenzbindungen in den verdaulichen kolloidalen Kohlehydraten bzw. ihren chemischen Grundkörpern vorliegen. Es sei in diesem Zusammenhang daran erinnert, daß wenigstens bei den zuckerspaltenden Carbohydrasen (s. S. 925ff.) absolute Bindungsspezifität besteht, derart, daß z. B. α-Glucosidasen nie β-Glucosidbindungen lösen und umgekehrt. Bei beiden Stärkebestandteilen und also auch wohl dem Glykogen sind nun die Radikale *in derselben Weise durch zwei bestimmte Bindungsarten verknüpft.* Es besteht also keine Ursache, für die Hydrolyse von Stärke und Glykogen verschiedene amylotische Teilfermente zu fordern, obwohl die Amylasen, wie weiter unten beschrieben wird, ausgesprochene

[1]) KARRER: Zitiert auf S. 923.

[2]) PICTET u. JAHN: Zitiert auf S. 931.

[3]) MEYERHOF, O.: Zitiert auf S. 931.

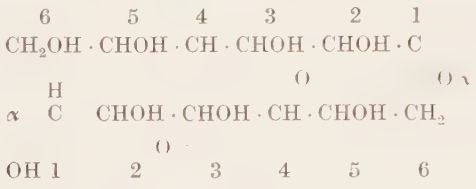
[4]) PRINGSHEIM (zitiert auf S. 923) sucht die Entstehung von Maltose zu 100% aus Trihexosan so zu erklären: aus dem Trihexosan wird tatsächlich zuerst eine Glucose abgespalten, wobei Maltose zurückbleibt. Zwei solcher Glucosemolekel resynthetisieren sich aber in statu nascendi sofort zu Maltose. Diese Annahme erscheint nicht unwahrscheinlich bei der hohen Reaktionsfähigkeit der Glucose mit ihrer anormalen Sauerstoffbrücke; eine solche entsteht nämlich bei der Abspaltung. Aber manchmal bei der Anwendung von amylolytischen Fermentgemischen ($\alpha + \beta$-Amylasen, s. S. 934ff.), bleibt diese Resynthese aus, was zu weiteren Hilfsannahmen zwingt.

[5]) PRINGSHEIM, H. u. A. BEISER: Komplement der Amylasen, III. Biochem. Zeitschr. Bd. 148, S. 336. 1924.

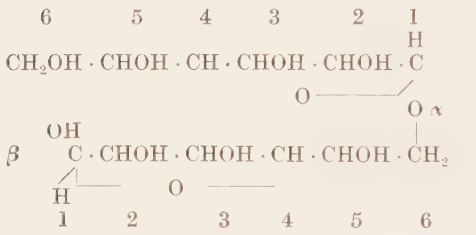
[6]) SJÖBERG, R.: Zit. S. 931. Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 57, S. 1251. 1924. SJÖBERG, R.: Über das Pringsheimsche Komplement der Amylasen. Biochem. Zeitschr. Bd. 159, S. 468. 1925.

Spezifität zeigen. Es hat sich nämlich gezeigt, daß in allen verdaulichen Kohlehydraten dieselben zwei Bindungsarten vorhanden sind. Die Amylasen sind, je nach ihrer Herkunft, auf eine dieser beiden Bindungen spezifisch eingestellt. Bezüglich der Spezifität scheinen sich also die Amylasen wie die Hexosidasen zu verhalten. Diese Tatsache ist zuerst von Kuhn[1]) durch Beobachtungen über die Multirotation (s. S. 926) der amylolytisch entstehenden Maltose sichergestellt. Wie die Monosaccharide kann nämlich auch die Maltose in α- und β-Modifikation vorliegen, die in wässeriger Lösung einem α-β-Gleichgewicht zustreben[2]).

α-Maltose.



β-Maltose.



Die beiden Maltosen sind also β-Glucose-α-Glucosid und α-Glucose-α-Glucosid. In der Glucosidbindung ist die sterische Konfiguration der reduzierenden Glucosegruppe immer eine α-Konfiguration; sonst wäre es nicht Maltose, sondern Gentiobiose. Dagegen sind beide Konfigurationen in der freien Glucosegruppe möglich.

Kuhn hat nun festgestellt, daß bei Stärkespaltung durch Malzamylase die entstehende Maltose aufwärts multirotiert, bei Verwendung des maltasefreien Pankreasenzyms dagegen abwärts. Die reduzierende Gruppe der Maltose wird also im ersten Fall in β-Stellung, im zweiten in α-Stellung in Freiheit gesetzt, ehe beide der Gleichgewichtslage zustreben. Offenbar löst demnach Malzamylase diese Gruppe aus einer β-Bindung, das Pankreasferment aus einer α-Bindung. Und so nennt Kuhn diese Amylasen β- bzw. α-Amylase.

Daß neben der α-glucosidischen Bindung in Amylose, wie Amylopectin, wirkliche β-Bindungen vorkommen, ist zwar wahrscheinlich, nach Kuhns eigner Meinung aber nicht ganz gesichert. Eine Diskussion über diese Frage erübrigt sich aber, da es für die *fermentchemische* Betrachtung nur darauf ankommt, daß es in diesen Kohlehydraten zwei verschiedene Bindungstypen gibt, auf die die verschiedenen

[1]) Kuhn, R.: Über die Konstitution der Stärke und die verschiedenen Wirkungsweisen der Amylasen. Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 57, S. 1965. 1924. — Kuhn, R.: Der Wirkungsmechanismus der Amylasen usw. Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 443, S. 1. 1925.

[2]) Die gegebene Maltoseformel hat nach neueren Untersuchungen vielleicht nur vorläufige Bedeutung, genügt aber für die folgende fermentchemische Auseinandersetzung (vgl. ds. Handb. ds. Bd. Beitrag M. Bergmann, S. 113).

Amylasen spezifisch eingestellt sind; eine normale α-Glucosidbindung und eine andere[1]).

Es ergibt sich also das gewiß interessante Resultat, daß die Amylasen, je nach ihrer Spezifität, auf verschiedenem Wege, durch Hydrolyse verschiedener Bindungen, doch aus dem gleichen Kohlenhydratgrundkörper zu der gleichen Maltose führen. Die Kuhnschen Vorstellungen werden sehr schön dadurch bestätigt, daß es Pringsheim und Leibowitz[2]) gelang, durch gleichzeitige Einwirkung von α- und β-Amylasen (z. B. aus Malz und Pankreas) Amylose wie Amylopectin statt zu Maltose glatt zu Glucose aufzuspalten. Es ist klar, daß die gleichzeitige Sprengung beider Bindungsarten des Polysaccharids die einzelnen Glucosereste völlig isolieren muß.

Zusammenfassend läßt sich über die Konstitution von Stärke, Amylose, Amylopectin und Glykogen folgendes sagen: Die einzelnen Glucosereste sind strukturchemisch wechselweise durch α-Glucosid- und andersartige (β) Bindungen zu Grundkörpern verknüpft. Diese Grundkörper sind für Glykogen und Amylopectin einerseits, für Amylose andererseits, verschieden — wahrscheinlich durch verschieden große Zahl der darin enthaltenen Glucosereste, evtl. auch andere Reihenfolge der beiden Bindungsarten. Die Grundkörper sind ihrerseits zu Molaten polymerisiert und assoziiert. Im Amylopectin und Glykogen sind die Molate an ihrer Oberfläche mit kleinen Mengen Phosphats verestert. *Da die Spezifität der Amylosen von der Art der vorliegenden Bindungen* (*s. o.*), *nicht aber Zahl und Anordnung der Bausteine abhängt, besteht also kein Grund, für die Spaltung der verschiedenen verdaulichen Kohlehydrate mehrere Fermente zu beanspruchen.* Ob man auch für die unterschiedlichen aufeinanderfolgenden Abbaustufen mit einem einzigen Enzym auskommt, wird weiter unten besprochen (vgl. S. 936).

Die Dextrine.

Die obenformulierten Anschauungen werden der Tatsache gerecht, daß es nie geglückt ist, höhere Dextrine (über gewisse Achrodextrine s. unten) als bestimmte chemische Körper zu identifizieren. Es gibt eben keine definierten Dextrine, sondern die Molatgröße der Ausgangsmaterialien wird durch immer wiederholte Absprengung kleinerer, weiter zerfallender Teilchen fortlaufend vermindert. Die äußere Einteilung der Dextrine erfolgt nach ihrer Jodfarbe. Bei Stärke ändert sich diese von blau (Amylum und Amylodextrine) über rotviolett (Erythrodextrine) nach farblos (Achrodextrine). Das Glykogen verliert seine rotbraune Jodfarbe beim fermentativen Abbau bald und wird zu Achrodextrin[3]). Da die Reaktion der Kohlehydrate mit Jod wahrscheinlich eine reine Adsorptionsreaktion ist (s. S. 932), so braucht ihre Änderung und ihr Verschwinden nichts anderes zu besagen, als daß der kolloidale Zustand der Polysaccharide sich im Sinne einer Dispersitätsverfeinerung ändert und schließlich in krystalloide Verteilung übergeht.

[1]) Diese Tatsache scheint ein neues Problem mit sich zu bringen, das aber durch Kuhn erledigt ist: Löst nämlich eine α-Amylase (z. B. die des Pankreas) die α-Bindungen des Polysaccharids, so bleiben dessen Glucoseradikale durch ihre — nicht α- — Bindungen verknüpft. Man bekäme also ein Disaccharid, dessen beide Glucosen nicht durch die normale α-Glucosidbindung aneinanderhängen, also definitionsgemäß keine Maltose. In Wirklichkeit bekommt man diese auch durch Pankreasamylase schließlich doch. Kuhn hat nun gezeigt, daß bei α-Amylolyse tatsächlich ein anderes Disaccharid wie Maltose intermediär entsteht, daß sich dieses aber sehr schnell in Maltose umlagert.

[2]) Pringsheim, H. u. J. Leibowitz: Über α- und β-Amylasen. Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 4; Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 58, S. 1262. 1925.

[3]) Tebb: Hydrolysis of glycogen. Journ. of physiol. Bd. 22, S. 427. 1898.

Ein chemisch definierter Körper scheint nur ein Teil des Achrodextrins zu sein, der verhältnismäßig oft bei Spaltung von Glykogen und Amylopectin unspaltbar zurückbleibt. (s. dazu S. 933). Er ist nach Pringsheim[1]) Trihexosan, dagegen bei Amylose Dihexosan [Sjöberg[2])].

Die Zweienzymtheorie.

Über die Rolle der Amylasen beim Abbau ihrer Substrate wissen wir nur eins sicher: Sie lösen bestimmte Hauptvalenzbindungen der Körper. Bei der scharfen, auf ganz bestimmte (α und β) Bindungen eingestellten Spezifität, die sie, wie offenbar alle Carbohydrasen dabei zeigen, kann es wohl als ausgeschlossen gelten, daß sie gleichzeitig die Desassoziation der Molate katalysieren. Für diesen Vorgang bleiben also nur zwei Möglichkeiten.

1. Er tritt durch die Hydrolyse der Grundkörper automatisch ein, wie ein Haus zusammenfällt, wenn eine größere Anzahl seiner Bausteine zerstört ist.

2. Die Amylasepräparate enthalten mehrere Enzyme.

Die erste Möglichkeit erscheint ohne weiteres gegeben: Da Maltose, selbst die Hexosane, keine übermolekularen Assoziationskräfte aussenden, muß die Verwandlung der Grundkörper in derartige Produkte ganz selbstverständlich die Molate auseinanderfallen lassen. Das schließt aber selbstverständlich nicht aus, daß beim fermentativen Abbau außerdem noch desaggregierende Fermente tätig sind. Deren Existenz ist bewiesen, wenn es gelingt, fermentativ die verdaulichen Polysaccharide zu desassoziieren, ohne sie zu verzuckern. An Bemühungen hierzu hat es nicht gefehlt. Ein einwandfreies Ergebnis haben sie aber nicht gehabt. Eine Trennung eines Stärke verflüssigenden von einem verzuckernden Ferment nach den Methoden der Fermenttrennung und -Reinigung von Willstätter[3]) ist überhaupt nicht gelungen. Willstätters reinste Präparate waren immer Amylasen und nicht irgendwelche Teilfermente. Dagegen gibt Ohlsson[4]) in Bestätigung älterer Angaben an, daß durch 20 Minuten Erhitzen von Speichelamylase auf 70° bei p_H 6 fast ausschließlich die verflüssigende Wirkung des Enzyms erhalten bleibt, bei p_H 4 angeblich die verzuckernde. Derartigen Versuchen an ungereinigten Enzymlösungen kann man aber leider keine volle Beweiskraft zusprechen, da die Amylasewirkung in komplizierter Weise vom Milieu abhängt (s. unter Komplement, Salzwirkungen). Die Duplizitätstheorie der Amylasen hat eine weitere Stütze gefunden in dem sehr wechselnden Verhältnis der Stärkeverflüssigung und Verzuckerung durch Amylasen verschiedener Herkunft[5]). So sei erwähnt, daß Amylasen aus ruhenden Samen bei relativ lebhafter Verzuckerung so gut wie gar nicht verflüssigen. Hierher würde aber auch die Beobachtung zahlreicher Autoren gehören, daß bei manchen amylolytischen Spaltungen trotz völliger Stärkeverflüssigung Restkörper, Grenzdextrine unverzuckert (s. S. 933 und 931)[6]) zurückbleiben. Dies aber hat sich nicht im Sinne von zwei Enzymen geklärt: Es hängt vom Komplementreichtum der Amylasen

[1]) Pringsheim, H. u. A. Beiser: Zitiert auf S. 933.

[2]) Sjöberg, R.: Zitiert auf S. 933.

[3]) Willstätter, R., E. Waldschmidt-Leitz u. A. Hesse: Über Pankreasamylose. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 126, S. 143. 1923. — Willstätter, R., E. Waldschmidt-Leitz u. A. Hesse: Über das Adsorptionsverhältnis der Pankreasamylase. Ebenda Bd. 142, S. 14. 1924.

[4]) Ohlsson, E.: Deux f. amyl. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, S. 1183. 1922.

[5]) Effront, J.: Prop. distinct. des amyl. de diff. provén. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 174, S. 18. 1922. — Chrzaszcz, J.: Über die Malzamylase verschiedener Getreidearten. Wochenschr. f. Brau. 1913, Nr. 41, S.-A.

[6]) Pringsheim, H.: Zitiert auf S. 923. — Sjöberg, R.: Zitiert auf S. 933.

ab, und Komplement ist kein Ferment. Es ist PRINGSHEIM nämlich gelungen, durch Pepsinverdauung z. B. von Hühnereiweiß, das als solches natürlich die Stärke gar nicht angreift, äußerst wirksame Komplementlösungen herzustellen[1]). Das Komplement scheint also ein Eiweißabbauprodukt zu sein. Gegen eine Zweienzymtheorie sprechen ferner alle Untersuchungen über die Wirkungsbedingungen der Amylasen. Obwohl die einzelnen Amylasen an die [H], wie die Salzkonzentration ganz verschiedene Ansprüche stellen, ändert sich bei jeder einzelnen Stärkeverflüssigung und -verzuckerung vollkommen parallel durch Wechsel des Ionenmilieus[2]).

Die Frage nach der Einheitlichkeit der Amylasen ist also offen. Auch die Kinetik gibt hierüber keinen Aufschluß. SAMEČ[3]) fand, wie früher schon MOREAU[4]), daß die kolloidalen Zustandsänderungen - gleichzeitig verfolgt an der Abnahme der Teilchengröße und an der Jodreaktion — und die Hydrolyse (gemessen an der Reduktionskraft und Änderung der optischen Drehung) von Anfang bis fast zum Schluß nebeneinander herlaufen. Nur die Phosphatabspaltung scheint sehr früh beendet. Aber auch hierfür ist ein besonders Ferment des Amylasekomplexes bis jetzt nicht einwandfrei festgestellt [aber vgl. dazu ADLER[5])].

Wirkungsbedingungen der Amylasen.

Die Abhängigkeit von ihrem Milieu ist bei den Amylasen des Verdauungssystems im wesentlichen gleich und wird deshalb im Zusammenhang besprochen. Diese Tatsache ist an sich bemerkenswert, weil Speichel- und Pankreasamylase nach neueren Untersuchungen[6]) in ihrer Spezifität tiefgreifende Unterschiede zeigen. Das Speichelenzym steht in dieser Hinsicht der Malzamylase trotz ihrer ganz abweichenden Aktivierungsbedingungen viel näher als dem äußerlich so ähnlichen Ferment des Pankreas (s. dazu S. 934 und 941).

Einfluß der [H]: Im Gegensatz zur pflanzlichen Amylase mit ihrem sauren p_H-Optimum [je nach Herkunft p_H 4,5 — 5,2[7])] wirken die tierischen Fermente am besten bei annähernd neutraler Reaktion. Im einzelnen hängt die Lage dieses Optimums von der Art der gleichzeitig anwesenden Anionen ab. Es liegt für Speichelamylase im Nitratmilieu bei p_H 6,9[8]), bei Gegenwert von Cl und Br bei 6,7[8]), Phosphat ca. 6,5 [HAHN[9]) ERNSTRÖM[10]), nach MICHAELIS[8]) 6,2], Acetat und

[1]) PRINGSHEIM, H. u. H. OTTO: Über das Komplement der Amylasen. Biochem. Zeitschr. Bd. 173, S. 399. 1926. — PRINGSHEIM, H. u. M. WINTER. Über das Komplement der Amylasen. V. Biochem. Zeitschr. Bd. 177, S. 406. 1926.

[2]) POTTEVIN: La saccharif. de l'amidon. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 13, S. 665. 1899; Thèse de Paris. — ADLER, L.: Über den Einfluß der Wasserstoffionen auf die Wirksamkeit der Malzdiastase. Biochem. Zeitschr. Bd. 77, S. 146. — WINDISCH, W. u. Mitarbeiter: Bestimmung der diastatischen Kraft. Wochenschr. f. Brau. Bd. 39, S. 213; Bd. 40, S. 49; Chem. Zentralbl. 1923, II, S. 46; IV, S. 252.

[3]) SAMEČ, M.: Zur Kenntnis der Diastasewirkung. Kolloidchem. Beih. Bd. 10, S. 289. 1919.

[4]) MOREAU, J.: Experimentalstudie über den Stärkeverzuckerungsprozeß. Ann. et bull. de la soc. roy. des sciences méd. et natur. de Bruxelles Bd. XII, H. 3; Wochenschr. f. Brau. Bd. 22, Nr. 3/5. 1905.

[5]) ADLER, L.: Über die Phosphatasen im Malz. Biochem. Zeitschr. Bd. 70, S. 1. 1915.

[6]) PRINGSHEIM, H. u. J. LEIBOWITZ: Zitiert 941, Note 4.

[7]) Es gibt aber zweifellose Übergänge zwischen pflanzlicher und tierischer Amylase bezüglich der Milieuabhängigkeit. So soll Bakterien- (AVERY u. CALLEN: Enz. of pneumoc. Journ. of exp. med. Bd. 32, S. 547, 571 u. 582) und Kartoffelamylase (GUIRE, GR. MC. u. G. FALK: Stud. on enz. act., XVIII. Journ. of gen. physiol. Bd. 2, S. 215. 1920) wie die tierische ihre optimale Wirksamkeit zwischen p_H 6 und 7 entfalten.

[8]) MICHAELIS, L. u. H. PECHSTEIN: Zitiert auf S. 938.

[9]) HAHN, A. u. R. MICHALIK: Über den Einfluß neutraler Alkalisalze auf diastatische Fermente. Zeitschr. f. Biol. Bd. 73, S. 10. 1921.

[10]) ERNSTRÖM: Über den Temperaturkoeffizienten der Stärkespaltung. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 119, S. 190. 1922; Bd. 141, S. 40. 1923.

Sulfat 6,1—6,2[1]). Für Pankreasamylase wird p_H der größten Umsatzgeschwindigkeit im Phosphatgemisch bei 6,8—7,1[2]) angegeben. In Acetatpuffern soll das Optimum der Fermentaktivität ebenfalls wesentlich mehr im Sauren liegen, bei p_H ca. 5,5[2]).

Salzeinfluß: Durch gründliche, gewöhnliche Dialyse elektrolytverarmte, tierische Amylase wirkt überhaupt nicht[3]). Auch hierin besteht ein Gegensatz zur Mehrzahl der pflanzlichen Enzyme, die höchstens durch Elektrodialyse zu inaktivieren sind[4]). Diese werden also wohl schon durch äußerst niedrige Salzkonzentrationen maximal aktiviert. Der Erfolg der Elektrodialyse bei pflanzlicher Amylase könnte aber auch darauf beruhen, daß hierbei kolloidale Zustandsänderungen des Enzymmateriales eintreten, die vielleicht die Aktivierungsbedingungen dieser Enzyme durch Salze mehr denen der tierischen angleichen. Diese Möglichkeit ist deshalb im Auge zu behalten, weil man überhaupt noch nicht weiß, ob durch das Ionenmilieu das Enzym selbst oder sein kolloidales Begleitsystem beeinflußt wird. Es müßte sich allerdings um Begleitstoffe handeln, die verhältnismäßig fest mit der eigentlichen fermentativen Gruppe zusammenhängen, da — im Gegensatz zu den Lipasen — die Aktivierungsbedingungen auch in den gereinigten Amylaselösungen Willstätters dieselben sind wie im dialysierten Rohauszug der älteren Autoren. Kartoffel-[5]) und Bakterienamylase[6]) scheint sich wie in ihrer p_H-, so auch in ihrer Salzabhängigkeit den tierischen Enzymen anzuschließen.

Bei diesen liegen folgende Verhältnisse vor[7]): Die Anionen von Alkalisalzen aktivieren Dialyse-Amylase in der Reihenfolge $Cl' \gg Br' > J', NO_3' >$ Phosphat$' >$ Acetat $> SO_4''$. Es handelt sich aber hier nicht um eine gleichmäßige Reihe, sondern Cl nimmt eine ganz überragende Stellung ein. Die Ionen scheinen sich mit dem Ferment bzw. seinem kolloidalen Träger zu vereinigen und so zu wirken. Ihre Affinität zur Amylase hat eine andere Reihenfolge wie ihre aktivierende Kraft, und zwar[7]): $NO_3' > Cl, Br' >$ Phosphat$'$, Acetat$'$, SO_4''. So erklärt sich die hemmende Wirkung von Nitraten auf Chloridamylase, indem NO_3' das wirksamere Cl' aus seiner Fermentbindung verdrängt; dagegen beeinflussen die Puffersubstanzen Phosphat und Acetat infolge ihrer ebenso geringen Enzymaffinität wie Aktivierungsfähigkeit die Wirkung von NaCl-Diastase überhaupt nicht bzw. nur durch Regelung der [H] [Michaelis[7]), Willstätter[8])]. Das Fluorion scheint in kleinen Konzentrationen unwirksam zu sein[7]), in größeren zu hemmen[9]).

Die aktivierende Wirkung des NaCl ist bereits von Konzentrationen von 0,001% an merkbar, das Optimum liegt für Speichel- wie Pankreasamylase bei

---

[1]) Michaelis, L. u. H. Pechstein: Zitiert auf dieser Seite, Note. 7.

[2]) Sherman, H. C., Thomas u. Baldwin: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 41, S. 231. 1918. — Willstätter, R., E. Waldschmidt-Leitz u. A. Hesse: Über Pankreasamylase. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 126, S. 143. 1923.

[3]) Bierry, H.: Die Rolle der Elektrolyte bei der Wirkung eines tierischen Fermentes. Biochem. Zeitschr. Bd. 40, S. 357. 1912.

[4]) Lisbonne, M. u. E. Vulquin: Inactiv. de l'amyl. du malt. par la dial. électr. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 72, S. 936. 1912.

[5]) Hahn, H. u. Schweigart: Zur Kenntnis der Kartoffelamylase. Biochem. Zeitschr. Bd. 143, S. 516. 1923.

[6]) Avery u. Callen: Enz. of pneumoc. Journ. of exp. med. Bd. 32, S. 547, 571 u. 582.

[7]) Michaelis, L. u. Pechstein: Wirkungsbedingungen der Speicheldiastase. Biochem. Zeitschr. Bd. 59, S. 77. 1914.

[8]) Willstätter, R., E. Waldschmidt-Leitz u. A. Hesse: Über Pankreasamylose. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 126, S. 143. 1923.

[9]) Effront, J.: Act. de l'ac. fluorhydr. sur la diast. Bull. de la soc. de chim. (3) Bd. 4, S. 627. 1890. — Lang, S. u. H.: Über den Einfluß von NaF auf die Pankreasdiastase. Biochem. Zeitschr. Bd. 114, S. 165. 1921.

0,1—0,2%[1]). Die optimale NaCl-Konzentration liegt nahe dem natürlichen Gehalt des Speichels. Die Salzwirkung soll die amylolytische Spaltung besonders bei schwach alkalischer Reaktion steigern, damit also eine gewisse Verbreiterung der optimalen [H] nach dieser Seite hin bewirken[2]). Dies würde für die Wirksamkeit der Pankreasamylase in ihrem alkalischen Milieu von einer gewissen Bedeutung sein. Die Kationen sind von untergeordneter Bedeutung: Die Erdalkalien scheinen mehr zu aktivieren als die Alkalien, diese unter sich gleich[3]).

Eine rationelle Erklärung der Ionenwirkungen ist zur Zeit unmöglich [doch vgl. dazu Biedermann[4])]. Doch sei auf einen sicher nicht zufälligen Zusammenhang zwischen [H] und Salzeinfluß an dieser Stelle hingewiesen: Die Reihenfolge, in der die Affinität (aber nicht der Aktivierungseffekt) der Anionen zur Amylase wächst, ist dieselbe, in der sie das Wirkungsoptimum des Ferments nach der alkalischen Seite verschieben[3]) (vgl. S. 937 und 938).

Einfluß organischer Stoffe.

Es sollen von den zahlreichen, einander widersprechenden Angaben nur solche erwähnt werden, die zuverlässig erscheinen und physiologisch bedeutsame Stoffe betreffen. Es sind dies aus Gründen des natürlichen Milieus Galle und Eiweißabbauprodukte. Vorausgeschickt sei, daß Alkohol, Toluol, überhaupt capillaraktive Stoffe, die Amylase nicht oder wenig beeinflussen[5]), Blausäure[6]) überhaupt unwirksam ist.

Galle soll einen unbekannten Aktivator enthalten[7]). Die Gallensalze selbst hemmen Pankreasamylase bei optimalen p_H stark, dagegen fördern sie etwas bei schwach alkalischer Reaktion, d. h. unter den natürlichen Verhältnissen des Dünndarms[8]). Daß das Komplement der Amylase die Verzuckerung der Grenzdextrine (Dihexosan, Trihexosan s. S. 936ff.) ermöglicht, ist bereits erwähnt, ebenso, daß es nach Pringsheims neuesten Feststellungen ein Eiweißabbauprodukt sein soll. Die von ihm durch Pepsinverdauung der verschiedensten Proteine hergestellten künstlichen Komplementlösungen haben natürlich Peptoncharakter, sind also durch Kochen nicht zerstörbar. Damit scheint die Hitzeinaktivierbarkeit des natürlichen Komplements aus abgetöteter Hefe zunächst in Widerspruch zu stehen. Dies dürfte sich daraus erklären, daß in den natürlichen eiweißhaltigen Lösungen das wirksame Prinzip vom auskoagulierenden Protein mitgerissen wird. Jedenfalls führen in solchen Lösungen *alle* Eiweißfällungsmittel ein Erlöschen der „Komplementwirkung" herbei. Daß nicht etwa Eiweiß selbst Komplement ist, geht aus der Wirkungslosigkeit reiner Proteinzusätze hervor[9]).

[1]) Ernström: Zitiert auf S. 937. — Willstätter, R., E. Waldschmidt-Leitz u. A. Hesse: Zitiert auf S. 938.

[2]) Hahn, A. u. R. Michalik: Zitiert auf S. 937.

[3]) Michaelis, L. u. Pechstein: Zitiert auf S. 938.

[4]) Biedermann, W.: Salzhydrolyse der Stärke. Biochem. Zeitschr. Bd. 129, S. 282; Bd. 1. 137, S. 35. 1923; s. aber auch Takane, Kariye: Über die vermutliche Hydrolyse der Stärke durch Salze und Eiweißabbauprodukte. Biochem. Zeitschr. Bd. 175, S. 241. 1926.

[5]) Sherman, H. C. u. Mitarbeiter: Studies on Amyl. Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 33, S. 1195; Bd. 34, S. 1104. 1912; Bd. 35, S. 1617 u. 1790. 1913; Bd. 37, S. 623, 643 u. 1305; Bd. 40, S. 1138; Bd. 41, S. 1867; Bd. 42, S. 1900. — Chapman: Internat. Zeitschr. f. physiol.-chem. Biol. Bd. 1, S. 293. 1914.

[6]) Rothlin, E.: Gehalt an diastatischen Fermenten des Pankreas bei Beriberitrauben. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 121, S. 300.

[7]) Wohlgemuth, J.: Über den Einfluß des Serums, der Lymphe und der Organpreßsäfte auf die Wirkung der Diastase. Biochem. Zeitschr. Bd. 33, S. 303. 1911.

[8]) Willstätter, R., E. Waldschmidt-Leitz u. A. Hesse: Zitiert auf S. 938.

[9]) Pringsheim, H. u. H. Otto: Zitiert auf S. 937.

Schon deshalb ist es wertvoll zu wissen, wie *bekannte* Eiweißspaltstücke auf die Amylase einwirken. Nun sind leider die zahlreicheren älteren Befunde in dieser Frage ohne p_H-Messung erhoben worden, so daß man nicht weiß, wieweit die Resultate auf Pufferwirkungen der zugesetzten Substanzen zu beziehen sind. Nach den wenigen Beobachtungen mit gemessenem p_H scheint es so, als wenn die Wirkungen der Aminosäuren spezifisch sind. So sollen Glykokoll, Alanin, Arginin, Cystin aktivieren[1]), Histidin und Leucin gar nicht wirken. Hemmende Aminosäuren sind unbekannt. Von Interesse im Hinblick auf die Komplementfrage ist es vielleicht, daß Tryptophan und Lysin[1]) und die S-haltige Aminosäure Muellers[2]) ausschließlich auf die Verzuckerung einwirken sollen. Auch das Komplement bewirkt ja nur die Verzuckerung des Restkörpers (Grenzdextrin, Trihexosan).

Eine einwandfreie Theorie auch dieser Einflüsse fehlt.

Im Gegensatz zu den Verhältnissen bei den Hexosidasen scheint für Speichelamylase der bekannte hemmende Einfluß der Spaltprodukte eine praktische Rolle spielen zu können, da die Mund- und Magenverdauung an Orten stattfindet, an denen das Spaltprodukt, die Maltose, nicht beseitigt wird. Dies gilt besonders, weil deren hemmender Einfluß nach Versuchen an Malzamylase recht beträchtlich zu sein scheint[3]); so hebt eine Maltosekonzentration von 15% die Stärkeverzuckerung bereits *völlig* auf.

Temperatureinfluß: Über den Temperatureinfluß auf Amylase gibt es eine Menge neuerer Arbeiten, da diese Frage für den Gärungstechniker wesentlich ist. Die vielen diesbezüglichen Untersuchungen an pflanzlicher Amylase haben aber auch wenigstens für das leicht zugängliche Ferment des Speichels zu guten Beobachtungen angeregt. Auch bei den Amylasen gilt weitgehend die Regel, daß die Hitzestabilität des Fermentes stark vom p_H abhängt und annähernd bei der [H] optimaler Wirksamkeit am größten ist. Bei Malzamylase ist diese Übereinstimmung vollkommen [Wirkungs- und Stabilitätsoptimum bei $p_H = 5{,}0$[4])]. Bei NaCl Speichelamylase scheint dagegen das Maximum der Stabilität etwas saurer bei p_H 6,0—6,1 zu liegen als der p_H der größten Umsatzgeschwindigkeit [6,5[5])]. Ein Parallelismus zwischen Aktivität des Fermentes und seiner Stabilität zeigt sich auch darin, daß Speichelamylase ohne NaCl leichter durch Hitze zerstört wird als bei Salzgegenwart[5]), während dieser Unterschied bei Malzamylase, die ja auch durch NaCl normalerweise nicht aktivierbar ist (s. S. 938), fehlt.

Die Tötungstemperatur (Euler), d. h. die Temperatur, bei der nach einer Stunde die Hälfte des Enzyms zerstört ist, beträgt für Speichelamylase beim p_H maximaler Stabilität ohne NaCl 51,5—52°, und mit NaCl 57,5°[5]).

Dagegen ist einstündiges Erwärmen auf 40° gerade noch ohne deutlich schädigende Wirkung auf das Enzym. Da die Spaltungsgeschwindigkeit aller Enzyme mit steigender Temperatur zunimmt, solange das Ferment dabei noch nicht geschädigt wird, ist also 40° die optimale Temperatur.

[1]) Sherman, H. C. u. Mitarbeiter: Infl. of arginine etc. Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 43, S. 2461 u. 2469; Bd. 44, S. 2926; Bd. 45, S. 1960; Proc. of the nat. acad. of sciences Bd. 9, S. 81. 1923.

[2]) Caldwell, Mary L.: Einfluß der neuen, S-haltigen Aminosäure auf die Aktivität der Pankreasdiastase. Journ. of biol. chem. Bd. 59, S. 661. 1924; Chem. Zentralbl. 1924, II, S. 673.

[3]) Wohl, A. u. E. Glimm: Zur Kenntnis der Amylase. Biochem. Zeitschr. Bd. 27, S. 349. 1910.

[4]) Lüers, H. u. P. Lowieser: Über die Hitzeinaktivität der Amylase usw. Biochem. Zeitschr. Bd. 133, S. 487; Bd. 144, S. 212. 1924.

[5]) Ernström: Zitiert auf S. 937.

Es sei noch erwähnt, daß das Enzym im natürlichen Milieu besonders gut geschützt sein dürfte. Es hält sich im sterilen Speichel bei Zimmertemperatur jahrelang unverändert[1]), während es gereinigt sehr schnell seine Wirkung verliert.

Vorkommen und Art der Verdauungsamylasen.

Speichelamylase.

Speichelamylase kommt in bedeutender Menge nur beim Menschen und Affen[2]) und in etwas geringerem Maße beim Schwein vor. Bei allen übrigen höheren Säugetieren scheint sie nicht oder nur in so kleiner Menge vorhanden zu sein, daß sie für die Verdauung ohne praktischen Wert ist. Im einzelnen sind die Angaben darüber äußerst widerspruchsvoll (Lit. vgl. Oppenheimer, Die Fermente, S. 718ff.). Bei den Wiederkäuern scheint das Fehlen der A. durchaus zweckmäßig, da die entstehende Maltose doch nur von den Pansenbakterien vergoren würde.

Beim Menschen scheint das Ferment eine β-Amylase zu sein. Jedenfalls fanden Pringsheim und Leibowitz[3]), daß ein Gemisch von Speichel und Pankreasamylase genau so die Stärke — unter Vermeidung des Umweges über die Maltose — zu Glucose aufspaltet wie Malz- + Pankreasamylase (vgl. dazu S. 935). Der direkte polarimetrische Nachweis, daß bei der Kohlenhydrathydrolyse durch Speichelamylase allein als primäres Spaltprodukt β-Maltose erscheint, ist allerdings im Gegensatz zur Malzdiastase noch nicht erbracht. Dies ist insofern nicht ganz unwichtig, als die Spezifität von Malz- und Speichelamylase nicht ganz gleich ist: Malzamylase zerlegt nämlich Amylobiose, ein von Pringsheim künstlich aus Stärke hergestelltes Disaccharid, Speichelamylase nicht. Immerhin scheint es zunächst am wahrscheinlichsten, das Speichelenzym für eine β-Amylase zu halten, deren Spezifität ganz eng auf die sog. β-Bindungen von Stärke und Glykogen beschränkt ist, während die Malzamylase außerdem noch die analoge Bindung des Disaccharids Amylobiose spaltet. Wir hätten dann völlig analoge Verhältnisse zu den tierischen und pflanzlichen Hexosidasen, wo ja z. B. Hefenmaltase auch eine ganze Reihe von α-Glucosiden spaltet, Darmmaltase aber nur Maltose.

Beim Menschen stammt die Hauptmenge des Ferments aus der Parotis. Der Enzymgehalt des Speichels scheint individuell in ziemlich weiten Grenzen zu schwanken, dagegen nach den besten Angaben bei derselben Person eine ziemlich konstante Tageskurve zu durchlaufen. Und zwar ist nach Pringsheims[4]) exakten Bestimmungen der Nachmittagsspeichel fermentreicher als am Morgen, dagegen nach jeder Art von Nahrung konstant. Im übrigen gibt es in den älteren Arbeiten eine Fülle widersprechender Ansichten über Schwankungen des Amylasegehalts des Speichels, besonders in Anpassung an den Kohlenhydratreichtum der Nahrung[Literatur s. Oppenheimer, Die Fermente usw., S. 720ff.)]. Diese Widersprüche müssen natürlich skeptisch stimmen, besonders wenn man berücksichtigt, daß man damals noch nichts über den Einfluß des Milieus (Elek-

[1]) Myers, K. u. Scott: Sulivary amylase, I. Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 40, S. 1713. 1918.

[2]) Scheunert, A. u. A. Trautmann: Zum Studium der Speichelsekretion, I—III. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 192, S. 1. 1921.

[3]) Pringsheim, H. u. J. Leibowitz: Über die Spezifität der Amylasen. Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 15; Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 59, S. 991. 1926.

[4]) Pringsheim, H. u. A. Beiser: Zitiert auf S. 933.

trolytgehalt usw.) auf die Fermentwirkung wußte, das sicher auch Schwankungen unterliegt[1]).

Man muß also wohl bis zu diesbezüglichen Untersuchungen mit modernen Methoden die Frage der „Adaptation" des Fermentgehaltes an die Qualität der Nahrung als offen betrachten. Dies gilt natürlich nicht für die Frage nach der *Gesamtmenge* des sezernierten Saftes.

Es werden beim Menschen bereits während des Kauens aus den Polysacchariden reduzierende Substanzen abgespalten. Ihre Hauptwirksamkeit entfaltet die Speichelamylase im Magen. Wie lange sie dort wirken kann und wieviel Kohlehydrat dort ungesetzt wird, hängt natürlich von dem Zeitpunkt ab, zu dem die Magenacidität die Amylase inaktiviert, d. h. von der Speisenfolge. Ist die eingespeichelte Stärke von vorher aufgenommener Nahrung von den Magenwänden abgeschirmt, tritt dieser Zeitpunkt später ein. In günstigen Fällen kann das recht lange dauern. So fand man bei Katzen zugeführten menschlichen Speichel noch nach zwei Stunden recht wirksam[2]). Nach Untersuchungen am Menschen kann Stärke im Magen bis zu $^2/_3$ zu Dextrinen und Maltose aufgespalten werden[3]), bis die Magensäure und vielleicht auch die gebildete Maltose (s. S. 940) den Prozeß zum Stillstand bringt.

Pankreasamylase.

Pankreasamylase findet sich bei allen Wirbeltieren (bzw. bei Fischen Amylase aus analogen Darmanhängen).

Sie ist bei den untersuchten Tieren nach den übereinstimmenden, mit verschiedenen Methoden gewonnenen Ergebnissen von Kuhn[4]) und Pringsheim[5]) eine α-Amylase, löst also die α-Glucosidbindungen der Polysaccharide.

Sie muß recht reichlich vorhanden sein, da sie im allgemeinen die Hauptarbeit bei der Verzuckerung leistet, bei den Tieren, die keine Speichelamylase besitzen, praktisch sogar wohl alle verdaulichen Polysaccharide hydrolysiert. Ihre hohe Wirksamkeit setzt erhebliche Enzymmengen besonders deshalb voraus, weil der p_H des Darmes (ca. 8) die Spaltungsgeschwindigkeit bereits stark vermindert. In gewissem, aber sicher nur geringem Umfang wird dies wohl durch die aktivierende Wirkung von NaCl, Galle und Eiweißabbauprodukten ausgeglichen.

Die Angaben über das Mengenverhältnis des Enzyms bei verschiedenen Tierarten sind völlig widerspruchsvoll[6]).

Ebenso liegt es offenbar aus den schon bei der Speichelamylase angeführten Gründen bezüglich der Frage der „Adaption" an Einzelmahlzeiten. Dagegen scheint eine gewisse Anpassung der Fermentkonzentration an dauernd einseitige kohlenhydratreiche oder arme Ernährung nicht ganz ausgeschlossen[7]).

[1]) Die Wirksamkeit des Fermentes wurde z. B. einfach geprüft, indem man eine Speichelprobe in eine ungepufferte, wässerige Stärkelösung gab. Nun schwankt der p_H des Wassers bekanntlich gerade am Neutralpunkt je nach dem Kohlensäuregehalt, Alkalispuren usw. um 1—2 Zehnerpotenzen (etwa von 5,5—8,0).

[2]) Hanford: Infl. of acids on amyl. Americ. journ. of physiol. Bd. 4, S. 250. 1900. — Cannon u. Day: Salivary dig. in the stomach. Ebenda Bd. 9, S. 396. 1903.

[3]) Hensay: Über die Speichelverdünnung der Kohlenhydrate im Magen. Münch. med. Wochenschr. 1901, S. 1208.

[4]) Kuhn, R.: Zitiert auf S. 934.

[5]) Pringsheim, H. u. J. Leibowitz: Zitiert auf S. 941.

[6]) Oppenheimer, C.: Die Fermente.

[7]) Hirata, G.: Über die Mengenverhältnisse der Diastase in den einzelnen Organen verschiedener Tierarten. Biochem. Zeitschr. Bd. 27, S. 385. 1910.

Sonstige Verdauungsamylasen.

Weitere Amylasen scheinen im Verdauungstraktus nicht in physiologisch bedeutungsvoller Menge vorzukommen. Daß Amylase in der Schleimhaut des Dünndarms einwandfrei nachgewiesen ist, bedeutet in dieser Hinsicht wenig, da dieses Ferment dem Intermediärzellstoffwechsel dienen kann und — wenn überhaupt — so nur in sehr geringen Mengen in den Darmsaft übergeht. Eine Amylaseproduktion im Magen erscheint wegen der Aciditätsverhältnisse von vornherein unwahrscheinlich. Sie soll bei gewissen Herbivoren in der Kardialgegend stattfinden[1]).

III. Eiweißspaltende Fermente.

Eiweißabbau.

Erst in jüngster Zeit hat man auch bei den Eiweißkörpern erkannt, daß es verschiedene Fermentgruppen sind, die den Abbau des kolloidalen Substrates bis zu verhältnismäßig einfachen Verbindungen bewirken, und die diese einfachen Verbindungen zu den Bausteinen hydrolysieren. Und so haben wir auch hier, analog den Amylasen des Kohlehydratabbaus, Proteasen, die in ihrem Zusammen- und Nacheinanderwirken Eiweißkörper zu Peptiden umformen und, analog den Hexosidasen (s. S. 924 ff.), sog. Peptidasen oder Erepsine, die die Peptide in Aminosäuren zerlegen. Das Trypsin nämlich, das früher durch seine Fähigkeit, *Proteine und Peptide* zu spalten, solcher Einteilung ein unüberwindliches Hindernis bot, hat sich als ein Fermentgemisch erwiesen. Seine eine Komponente, die weiterhin mit dem Namen „Trypsin" bezeichnet wird, zerlegt je nach dem Aktivierungszustand mehr oder weniger zahlreiche höhere Substrate in einfache Verbindungen (Peptide?), wobei zwar auch Aminosäuren abfallen, ist aber gegen alle die zahlreichen, bisher untersuchten Peptide völlig refraktär.

Der andere Bestandteil des Pankreassaftes hat den Namen Pankreaserepsin bekommen und spaltet *ausschließlich* Peptide. Das eigentliche Trypsin ist also unter die Proteasen einzureihen.

Die Proteasen.

Spezifität.

Allgemeine Gesichtspunkte.

Daß neben der allgemeinen proteolytischen Spezifität noch eine feinere Auswahl der Angriffspunkte durch die Proteasen stattfindet, steht fest. Zunächst werden im Verdauungstraktus der meisten Tiere und der Menschen einige Eiweißkörper überhaupt nicht angegriffen, wie Seidenfibroin, Keratin aus Haaren (s. S. 946). Ferner aber werden die an sich verdaulichen Proteinsubstanzen von verschiedenen Fermenten bzw. Fermentsystemen selektiv zerlegt. Während z. B. Pepsin genuine hochmolekulare Eiweißkörper angreift, verdaut es Pepton[2]) nicht weiter und ist gegen die einfachen Protamine überhaupt refraktär. Nichtaktiviertes Trypsin verhält sich dagegen gerade umgekehrt. Ferner scheinen Pepsin und Trypsin an verschiedenen Punkten des

[1]) Scheunert, A.: Vergleichende Biochemie der Verdauung, Handbuch der Biochemie. 2. Aufl., Bd. V. Jena 1924. — Edelmann, Rich.: Vergleichend anatomische und physiologische Untersuchung über eine besondere Region der Magenschleimhaut (Kardiadrüsenregion). Dissert. Rostock 1889.

[2]) Peptone sind, wie hier vorweggenommen sei, anscheinend nicht immer Polypeptide, da von Erepsinen z. B. die Handelspräparate nicht angegriffen werden (s. S. 947).

Eiweißmoleküls anzugreifen. Im einzelnen werden diese Verhältnisse im folgenden Abschnitt besprochen (s. dort Literatur).

Auf welchem enzymatischen Wirkungsmechanismus diese Spezifität beruht, darüber wissen wir zur Zeit recht wenig. Bisweilen scheint die enzymatische Wirksamkeit deswegen auszubleiben, weil das Ferment sich mit dem betreffenden Protein gar nicht erst verbindet. Man kann dies — allerdings nur sehr unverbindlich — daraus schließen, daß sich beim Trypsin die Spezifität durch Aktivierung ungemein erweitern läßt (s. S. 946 ff.). Es wäre das ein Analogieschluß von den Verhältnissen bei den Lipasen und ihrem Aktivatorensystem und den Amylasen und ihrem „Komplement" aus, wo der aktivierende Einfluß mit großer Wahrscheinlichkeit ein solcher auf die Ferment-Substrataffinität ist. Von den Eigenschaften des Substrates, die die spezifische Einstellung des Enzyms bedingen, kennen wir nur eine einzige, die elektrische Ladung. Nach Versuchen von Northrop (s. S. 950 und 951) scheint Pepsin nur Eiweißkationen, Trypsin nur Anionen zu spalten [bezüglich gewisser experimentalkritischer Bemerkungen vgl. Willstätter[1])], während zahlreiche pflanzliche Proteasen nach Willstätter[2]) auf isoelektrisches (bzw. als Zwitterionen vorliegendes) Protein eingestellt zu sein scheinen. Die elektrische Ladung genügt aber zur Charakterisierung der Spezifitätsbedingungen nicht, da bei der Reaktion des Darmsaftes alle Körper der Eiweißreihe als Anionen, bei der Magenreaktion alle als Kationen vorliegen und trotzdem zum Teil nicht gespalten werden.

Für die oben skizzierten Spezifitätseigentümlichkeiten der Proteasen sind also chemische Eigenschaften der Proteinkonstitution entscheidend, über die wir leider nichts wissen. Die hier liegenden Probleme sollen auf Grund der heutigen Anschauungen über den Aufbau der Eiweißkörper kurz geschildert werden.

Daß im kolloidalen Eiweißteilchen, außer der klassischen Peptidbindung, mancherlei andere Bindungsarten vorkommen müssen, ist im vorigen Abschnitt dieses Handbuches (s. S. 214) dargelegt worden. Hier soll nur ein Grund dafür angeführt werden, der sich aus der Fermentchemie ergibt: Die, wie es scheint, recht unwählerisch, recht verschiedene Peptidbindungen offener Peptide angreifenden Erepsine sind gegen Eiweiß, ja sogar Handelspeptone, völlig refraktär. Dies deutet vielleicht darauf hin, daß Proteine und Peptone keine unkomplizierten Polypeptide sind (s. S. 946 ff.). Ferner werden vom Trypsin aus Proteinen nicht ganz unbeträchtliche Aminosäuremengen abgespalten[3]), obwohl dies Ferment einfache Peptide überhaupt nicht zu hydrolysieren vermag. Also scheinen diese Aminosäuren aus einer anderen als einer einfachen Peptidbindung in Freiheit gesetzt zu werden. Man hat auch hier ähnlich wie bei den Polysacchariden versucht, einen Aufbau des Kolloids aus Grundkörpern zu beweisen. Die hierfür sprechenden Befunde sind prinzipiell dieselben wie in der Kolloidchemie der Kohlenhydrate. Es fehlt hier aber — anders als bei den Polysacchariden — die Isolierung von Grundkörpern, die sich chemisch oder fermentchemisch ebenso verhalten wie das ganze Kolloidteilchen. Die vielfach als Grundkörper angesehenen 2-5-Diketo- und Dioxypiperazine sind es offenbar nicht, da sie für alle eiweißspaltenden Fermente unspaltbar zu sein scheinen[4]), in wäßriger Lösung auch kein Assoziationsbestreben

[1]) Willstätter, R. u. H. Persiel: Trypsinbestimmung. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 142, S. 243. 1925.

[2]) Willstätter, R., W. Grassmann u. O. Ambros: Substrat und Aktivitätsoptimum bei einigen proteolytischen Reaktionen. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 151, S. 305. 1926.

[3]) Waldschmitz-Leitz, E. u. A. Harteneck: Über die spez. Wirkung von Pankreastrypsin und Pankreaserepsin. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 149, S. 203. 1925.

[4]) Waldschmidt-Leitz, E. u. A. Schäffer: Über die Bedeutung der Diketopiperazine für den Aufbau des Proteins. Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 58, S. 1356. 1925.

zeigen[1]). Ein gewisser Ersatz dafür besteht in Modellversuchen von Bergmann[1]), dem es geglückt ist, durch gewisse Umlagerungen und Änderungen in der Konstitution der Diketopiperazine Produkte zu erhalten, die Assoziation zeigen und sich zu recht proteinähnlichen Kolloiden aneinanderlagern. Aus diesen Assoziaten waren aber die ursprünglichen Grundkörper nicht wiederzugewinnen. Dies legt den Gedanken nahe, daß vielleicht generell die „Grund"-körper des Eiweißes so labil sind, daß sie unverändert nicht isoliert werden können (Bergmann), womit dann allerdings überhaupt die Möglichkeit einer so unmittelbaren Beweisführung entfällt, wie sie etwa bei den Kohlenhydraten der Gerüstsubstanzen durchgeführt ist.

Stellt man sich trotzdem auf den Boden der Grundkörpertheorie, so kann man die Spezifität der Proteasen nicht einmal so weit mit absoluter Sicherheit umgrenzen, daß man sagen kann, ob ihre Wirkung gegen strukturchemische Hauptvalenzbindungen gerichtet ist oder gegen irgendwelche Assoziationskräfte. Wie durch Amylasen wird nämlich auch durch Proteasen [auch durch Pepsin[2])] *gleichzeitig* der kolloide Zustand des Substrates aufgehoben und die Hydrolyse recht zahlreicher Hauptvalenzbindungen[3]) bewirkt.

Bei den Amylasen konnte man aber aus der Spaltbarkeit der Hexosane und der Multirotation beim Stärkeabbau einwandfrei feststellen, daß diese Enzyme primär hydrolysieren — und zwar jede Amylasengruppe ganz bestimmte Hauptvalenzbindungen des Grundkörpers. Es blieb nur zweifelhaft, ob die Assoziation daraufhin automatisch zerfällt oder eines zweiten Fermentes zur Aufhebung bedarf. Eine derartige Aussage läßt sich für die Proteolyse nicht ohne weiteres machen. Das Eiweißteilchen ist nämlich im Gegensatz zum kolloidalen Kohlenhydrat sicher kein Aggregat einheitlicher chemischer Grundkörper, sondern aus ganz verschiedenen derartigen Elementen assoziiert. Dies folgert sich aus der großen Zahl differenter Aminosäuren, die aus einem Protein gewonnen werden. Darum beweist die von Waldschmidt-Leitz in seinen jüngsten Arbeiten sehr wahrscheinlich gemachte verschiedenartige und voneinander unabhängige Spezifität von Pepsin und aktiviertem Trypsin (Trypsinkinase) nicht, daß die Proteasen primär hydrolysieren. Es könnte so sein, daß diese je nach ihrer Spezifität verschiedene Grundkörper aus dem Aggregat herauslösen, die sich dann automatisch unter Hydrolyse öffnen. In gewissem Umfang scheint dagegen die Suche nach rein strukturchemisch definierten Körpern, die keine Assoziationsbindungen enthalten und doch von Proteasen gespalten werden, Erfolg gehabt zu haben: Waldschmidt-Leitz hat nämlich gefunden, daß Pepsin und Trypsinkinase bestimmte, chemisch nicht näher bekannte Eiweißspaltprodukte in ganz bestimmtem Umfange weiter zerlegten. Wurden diese Eiweißspaltstücke vor der Pepsin- bzw. Trypsinwirkung durch Erepsin vorverdaut, so war die Spaltung durch Proteasen außerordentlich viel geringer. Die vorhergegangene Einwirkung des Erepsins bewirkt also eine Verarmung an Pepsin- bzw. Trypsinkinasesubstraten. Da Erepsin andererseits nur offene Peptide angreifen soll, müssen in diesem Falle die fraglichen Substrate offene Peptide sein, die also von den Proteasen primär hydrolysiert werden können.

Für hydrolysierende statt desaggregierende Eigenschaften, wenigstens des Trypsins, führt Waldschmidt-Leitz ferner die Tatsache an, daß dieses Enzym

[1]) Bergmann, M.: Über den hochmolekularen Zustand der Proteine. Naturwissenschaften 1925, S. 1075.

[2]) Waldschmidt-Leitz, E. u. E. Simons: Über die enzymat. Hydrolyse des Caseins. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 156, S. 99. 1926. — Steudel, H., J. Ellinghaus u. A. Gottschalk: Untersuchung zur Charakterisierung der Pepsinwirkung. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 154, S. 21 u. 198. 1926.

[3]) Waldschmidt-Leitz, E. u. A. Harteneck: Zitiert auf S. 944.

beträchtliche Aminosäuremengen in Freiheit setzt und daß dementsprechend nach erschöpfender Pepsin- und Trypsinkinasevorbehandlung nur eine verhältnismäßig bescheidene Erepsinwirkung übrigbleibt. Aber dieser Schluß ist nicht unbedingt bindend. Solange wir über den feineren Aufbau der fraglichen Körper so wenig wissen, ist immerhin die Möglichkeit im Auge zu behalten, daß es unter den Elementkörpern labile Anhydride einer einzigen Aminosäure gibt, deren innerer Ring sich bei Desassoziation automatisch öffnet. Trotzdem erklärt sich der ganze geschilderte Tatsachenkomplex am ehesten unter der Annahme, daß die Proteasen nicht primär desaggregieren, sondern hydrolysieren. Völlig unbekannt ist es, auf welche feineren strukturellen Voraussetzungen die zweifellose Spezifität der Proteasen sich gründet.

Beschreibung der Spezifität. Substrate, Spaltprodukte und Fermente.

Wenn auch das innere Wesen der Proteasenspezifität noch sehr unklar ist, so weiß man doch durch die neuesten Untersuchungen, besonders von Waldschmidt-Leitz, welche Körperklassen aus der Eiweißreihe von den einzelnen Enzymen angegriffen werden. Hierdurch ist über die physiologische Bedeutung der einzelnen Proteasen weitgehend Klarheit geschaffen, darüber hinaus aber auch die Grundlage für die Erforschung der offenen Fragen gegeben, die uns im vorigen Abschnitt beschäftigt haben.

Daß eine Anzahl Proteine und Proteide von Gerüst und Stützsubstanzen überhaupt der Wirkung der Verdauungsproteasen widerstehen, ist bereits erwähnt (s. S. 943). Sie seien hier kurz registriert: Seidenfibroin, Keratin aus Haaren — dagegen soll Keratin aus Horn, Fischbein usw. und Seidenfibroin nach bestimmter „lösender" Vorbehandlung[1]) angegriffen werden —, Spongin, Conchiolin[2]). Ebenso sind einige Schleimsubstanzen, wie Ovomucoid, Mucin[3]), zum mindesten gegen Pepsin resistent, sollen allerdings durch Trypsin evtl. spaltbar sein.

Der Angriff auf die Hauptmasse der Proteine und ihrer obersten, offenbar noch recht hochmolekularen Abbau- und Umwandlungsprodukte erfolgt durch drei verschiedene Fermentsysteme des Verdauungstraktus: Pepsin, Trypsin und aktiviertes Trypsin (Trypsin + Enterokinase vgl. dazu S. 952). Über ihre Fähigkeit, die verschiedenen Substrate anzugreifen, gibt die umstehende Tabelle 2 Auskunft.

Es ergibt sich, daß — rein qualitativ — die Spezifität des Pepsins und des aktivierenden Trypsins gegenüber hochmolekularen Proteinen weitgehend übereinstimmt. Quantitativ ist das wohl sicher nicht der Fall. So bestätigt Waldschmidt-Leitz[4]) ältere Angaben[5]), nach denen im Gegensatz zur peptischen die tryptische Verdaulichkeit der Albumine gering ist, während z. B. Casein, Gelatine u. a. Eiweißstoffe ganz ausgezeichnet von aktiviertem Trypsin gespalten

[1]) Abderhalden, E. u. Hr. Wachsmuth: Zur Kenntnis der Wirkung des Pepsins usw., III. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 71, S. 339. 1911. — Wesseley, H.: Fermentativer Abbau des Seidenfibroins. Ebenda Bd. 135, S. 117. 1924.

[2]) Bei manchen Tieren werden, in Anpassung an ihre besondere Lebensweise, allerdings auch solche Eiweißkörper von nicht näher bestimmten Verdauungsenzymen angegriffen: So nutzt z. B. die Larve der Kleidermotte bekanntlich das Keratin aus Haaren gut aus.

[3]) Pekelharing, C. A.: A propos de la pepsine. Arch. des sciences biol., Petersburg Bd. 11, Suppl.-Bd. (Pawlow-Festschr.), S. 36. 1905.

[4]) Waldschmidt-Leitz, E. u. A. Harteneck: Zitiert auf S. 944 u. 952.

[5]) Michaelis, L. u. C. Oppenheimer: Über Immunität gegen Eiweißkörper. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1902, S. 327, Suppl.-Bd. — Oppenheimer, C. u. H. Aron: Verhalten des genuinen Serums gegen die tryptische Verdauung. Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 4, S. 279, 1903.

Tabelle 2. Spezifität der Proteasen.

Substrat	Pepsin[1])	Trypsin[2])	Trypsin aktiviert[2])
Casein	+	—	+
Fibrin	+	—	+
Gelatine	+	—	+
Gliadin	+	—	+
Zein	+	—	+
Eieralbumin	+	—	+
Ricinusglobulin	+	—	+
Clupein	—[3])	+	++
Thymushiston	+[4])	+	++
Pepton	—[5])	+	++
	(durch H_2SO_4-Hydrolyse)	(ex albumine Merck)	

werden. Ähnliche, wenn auch nicht so ausgesprochene Unterschiede des Spaltungsvermögens zugunsten des Pepsins sollen auch bei Elastin[6]), Kollagen[7]) bestehen. Bezüglich des Kollagens sind sie allerdings nicht unwidersprochen. Die Angaben über die tryptische Verdauungskraft, die vor den letzten Untersuchungen Waldschmidt-Leitz liegen, sind überhaupt nur mit einer gewissen Reserve zu verwerten, da bei ihnen eine volle Aktivierung des Trypsins nicht gewährleistet ist (s. S. 952). Dieser Vorbehalt muß auch bei Beurteilung der widersprechenden Angaben über die Resistenz lebender Gewebe gegen Trypsinverdauung gemacht werden. Immerhin scheinen in den Versuchen, in denen Trypsin nach Aktivierung hohe proteolytische Kraft zeigte[8]), auch die Gewebe nicht widerstanden zu haben. Quantitative Vergleiche mit den entsprechenden Pepsinwirkungen sind aus den obengenannten Gründen zur Zeit nicht möglich.

Hierher gehört auch die physiologisch so bedeutungsvolle Frage, wie sich der Verdauungstraktus gegen seine eigenen proteolytischen Fermente schützt. Dieser Schutz scheint erstens durch eine Decke unverdaulicher bzw. schwerverdaulicher (s. S. 946) Schleimsubstanzen ausgeübt zu werden, zweitens im Magen gegenüber Pepsin durch die leicht alkalische Reaktion lebender, genügend ernährter Gewebe, drittens im Darm gegen Trypsin wohl auch durch den raschen Weitertransport des Fermentes. Man hat außerdem — allerdings etwas hypothetische — Antifermente angenommen.

Wenn manche genuinen Eiweißkörper, wie Albumine, von aktiviertem Trypsin schlechter angegriffen werden als von Pepsin (s. S. 946), so kann man

[1]) Oppenheimer, C.: Die Fermente und ihre Wirkungen. 5. Aufl. Leipzig: Georg Thieme 1925.

[2]) Waldschmidt-Leitz, E. u. A. Schäffer: Zur Kenntnis des Darmerepsins. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 151, S. 31. 1926.

[3]) Kossel, A. u. Matthews: Zur Kenntnis der Trypsinwirkung. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 25, S. 190. — Takemura, M.: Über die Einwirkung von proteolytischen Fermenten auf Protamine. Ebenda Bd. 63, S. 201. 1909.

[4]) Felix, K.: Verdauung des Histonsulfates mit Pepsin-HCl. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 120, S. 94. 1922.

[5]) Abderhalden, E. u. Eug. Steinback: Zitiert auf S. 948.

[6]) Abderhalden, E. u. F. W. Strauch: Weitere Studien über die Wirkung der Fermente des Magensaftes. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 71, S. 315.

[7]) Stiasny, E. u. Ackermann: Wirkung von Trypsin auf Kollagen. Kolloidchem. Beih. Bd. 17, S. 219. 1923, S.-A.

[8]) Delezenne: Act. du suc. pancr. sur la hématies. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 55, S. 171. 1903. — Best, Z.: Hr. der Selbstverdauung lebenden Gewebes. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 60, S. 170. 1914 (Literatur). — Kirchheim, A.: Über die Giftwirkung des Trypsins und seine Fähigkeit, lebendes Gewebe zu verdauen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 66, S. 352. 1911; Bd. 71, S. 1. 1912; Bd. 74, S. 374; Bd. 78, S. 99. 1915.

daraus nicht ohne weiteres auf eine verschiedene Spezifität der beiden Proteasen schließen. Auch Trypsin spaltet diese Proteine glatt, wenn man sie vorher durch Erhitzen, kurze Behandlung mit Pepsin-HCl denaturiert[1]). Eine solche innere Umlagerung der Eiweißkörper tritt aber vielleicht schon durch die extrem saure Reaktion ein, bei der Pepsin wirkt, wie Abderhalden[2]) für Albumin und Gelatine polarimetrisch nachgewiesen hat, andere Autoren für Globuline[3]) und Muskeleiweißkörper[4]) durch geeignete Fällungsmethoden wahrscheinlich gemacht haben. Die Überlegenheit des Pepsins gegenüber manchen genuinen Proteinen über das Trypsin könnte also einfach darauf beruhen, daß das Pepsin infolge seiner Vergesellschaftung mit HCl diese Eiweißkörper gar nicht „genuin" vor sich hat, wohl aber das Trypsin infolge seines beinah physiologischen H'-Milieus.

Eine verschiedenartige Spezifität der Verdauungsproteasen wird dagegen deutlich, wenn man betrachtet, wie sie sich gegen einfachere, niedrigermolekulare Körper der Eiweißreihe verhalten. Von diesen wird von Pepsin nur Thymushiston gespalten, Protamine und Peptone gar nicht. Gerade diese Substrate unterliegen aber ganz bevorzugt dem Angriff des Trypsins, das hier sogar unaktiviert recht erheblich spaltet (s. Tab. 2).

Hieraus könnte man den Schluß ziehen, daß Pepsin im Gegensatz zu Trypsin niedrigmolekulare Substanzen der Proteinreihe (einfache Eiweißkörper und Peptone) nicht angreift. Da andererseits, wie hier vorweggenommen sei, Peptidasen (Erepsine) auch einfache Eiweißkörper und — mindestens das bisher allein daraufhin untersuchte — Mercksche Pepton nicht hydrolysieren, so würde sich aus dieser Tatsache die Unentbehrlichkeit des Trypsins ergeben; sie wäre darin begründet, daß die Endprodukte der Pepsinverdauung erst noch einer tryptischen Wirkung bedürfen, um der Erepsinhydrolyse zugänglich werden zu können. Dieser Gedankengang wird besonders durch die Stellung der Peptone in Tab. 2 nahegelegt, die nach Abderhalden für Pepsin unangreifbar sind, durch Trypsin nach Waldschmidt-Leitz zerlegt werden. Er ist in Wahrheit aber unbewiesen. Peptone sind keine chemisch definierten Substanzen. Und so könnten die Abderhaldenschen, gegen Pepsin resistenten Peptone viel tiefere Abbaustufen darstellen als die trypsinspaltbaren Peptone von Waldschmidt-Leitz. Es wäre demnach denkbar, daß die Abderhaldenschen Körper auch für Trypsin unangreifbar sind, bzw. das von Waldschmidt-Leitz benutzte Mercksche Pepton auch von Pepsin noch weiter abgebaut wird. Diese Ansicht erscheint sogar nicht unwahrscheinlich: Waldschmidt-Leitz hat nämlich angegeben[5]), daß Caseinpepton, das durch *erschöpfende* Pepsinverdauung gewonnen wurde, doch geringe Mengen durch Erepsin spaltbarer Produkte enthält. Ebenso wird das sehr einfach gebaute Thymushiston von Pepsin nicht nur gespalten, es ist Felix sogar gelungen, unter den Endprodukten neben komplizierten Körpern eine Dipeptidfraktion[6]), Lysin, in nicht unbeträchtlicher Menge nachzuweisen. Es sind also die

[1]) Oppenheimer, C. u. H. Aron: Verhalten des genuinen Serums gegen die tryptische Verdauung. Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 4, S. 279. 1903.

[2]) Abderhalden, E. u. Eug. Steinback: Beiträge zur Kenntnis der Wirkung des Pepsins und der Salzsäure. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 68, S. 293. 1911.

[3]) Mond, R.: Eiweißkörper des Plasmas und Serums, II. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 200, S. 423. 1923.

[4]) Weber, H. H.: Das kolloidale Verhalten der Muskeleiweißkörper, I. Biochem. Zeitschr. Bd. 158, S. 443. 1925.

[5]) Waldschmidt-Leitz, E. u. E. Simons: Zitiert auf S. 945.

[6]) Felix, K.: Verdauung des Histonsulfates mit Pepsin-HCl. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 120, S. 94. 1922.

Spaltstücke der Pepsinwirkung zum Teil ohne weiteres durch Erepsin verdaulich. Immerhin scheint das aber nur in bescheidenem Umfange der Fall zu sein und damit das aktivierte Trypsin im Sinne der oben gemachten Ausführungen recht weitgehend unentbehrlich. Dieser Schluß wird durch die jüngsten Ergebnisse von Waldschmidt-Leitz noch weiter gestützt, die gleichzeitig auch die Bedeutung der Trypsinaktivierung weiter aufklären. Dieser Autor fand, daß bei erschöpfender Verdauung mit Pepsin wie mit unaktiviertem Trypsin nur verhältnismäßig wenig Carboxyl- und Aminogruppen in Freiheit gesetzt werden, durch aktiviertes Trypsin dagegen die doppelte bis dreifache Anzahl. Dies zeigt, daß die Proteolyse durch das System Trypsin-Kinase viel tiefer geht als durch Pepsin oder unaktiviertes Trypsin. Infolgedessen sind die Endprodukte der Trypsinkinasewirkung — im Gegensatz zu denen der beiden anderen Fermente (Trypsin und Pepsin) — sehr weitgehend, bisweilen vollständig durch Erepsin hydrolysierbar. Die (Entero)-Kinase erweitert also die Spezifität des Trypsins nicht allein gegen die hochmolekularen Proteine (vgl. Tabelle 1), sondern auch gegen sonst unangreifbare tiefere Spaltprodukte. Fast ebenso wenig wissen wir darüber, wann die Pepsinwirkung fehlen darf. Das wäre dann theoretisch der Fall, wenn die Spaltung durch aktiviertes Trypsin quantitativ bis zu Peptiden geht, die von den Peptidasen (Erepsinen) angegriffen werden. Das scheint tatsächlich bei den Protaminen so zu sein[1, 2]). Bei allen übrigen Eiweißkörpern ist aber nichts dergleichen bewiesen. Im Gegenteil, es gibt eine Reihe von Versuchen, in denen man fand, daß die mit aktiviertem Trypsin gewonnenen Spaltprodukte von Albumin, Casein und Glutin durch Pepsin noch weiter gespalten werden, wobei am Schluß ein höherer Spaltungsgrad erreicht wurde als durch Pepsin allein[3]). Dies sieht so aus, als ob die beiden Proteasen an verschiedenen Stellen des Eiweißteilchens angreifen, und als ob zur quantitativen Überführung in Peptide demnach die Wirkung beider Fermente nötig wäre. Unbedingt gesichert ist dieser Schluß allerdings nicht[2]).

Das prinzipiell Wichtige dieses Abschnittes sei noch einmal kurz zusammengefaßt: *Die einfachen Peptide des Verdauungskanals sind gegen Proteasen völlig reraktär. Diese Fermente spalten dagegen in geeignetem Milieu und Aktivierungszustand hochmolekulare Proteine und Histone, das Trypsin, außerdem Protamine und (höhere?) Peptone. Manchen genuinen Eiweißkörper zerlegt Pepsin schneller als Trypsin, vielleicht durch die* [H] *seines Milieus. Sicher sind außerdem essentielle Unterschiede in der Spezifität der beiden Proteasen vorhanden, die durch die einseitige Trypsinverdaulichkeit der Protamine bewiesen sind. Die Endprodukte der Einwirkung von Trypsinkinase scheinen wesentlich niedrigmolekularer als die der Pepsinverdauung und zum größten Teil durch Erepsin spaltbar. Wieweit infolgedessen Pepsin physiologisch entbehrlich ist, läßt sich außer in Einzelfällen nicht sicher entscheiden und damit auch nicht, wieweit Pepsin und aktiviertes Trypsin für bestimmte Stadien des Eiweißabbaues — wenigstens in physiologischer Hinsicht — eine fermentative Doppelbesetzung darstellen oder aber sich in ihrer Wirkung ergänzen. Nach Waldschmidt-Leitz und Hartenek[4]) liegen für eine gegenseitige unmittelbare Vertretbarkeit von Pepsin, Trypsin und Erepsin zur Zeit keine Anhaltspunkte vor, ihr Begriff ist auf spezifische Strukturen zu beziehen.*

[1]) Rogazinski, F.: Über die Einwirkung von proteolytischen Fermenten auf Clupein. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 79, S. 398. 1912.

[2]) Waldschmidt-Leitz, E. u. A. Schäffner und W. Grassmann: Über die Struktur des Clupeins. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 156, S. 68. 1926.

[3]) Waldschmidt-Leitz u. E. Simons: Zitiert auf S. 945, ferner Henriquez u. Gjaldbaek: Über hydrolytische Spaltung von Proteinen usw. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 75, S. 362; Bd. 83, S. 83. 1913.

[4]) Waldschmidt-Leitz u. Harteneck: Zitiert S. 944.

Vorkommen und Wirkungsbedingungen.

Pepsin.

Vorkommen: Echtes Pepsin scheint im Magen aller Wirbeltiere von den Amphibien an aufwärts vorzukommen. Nur bei den Fischen scheint es durch ein ähnliches, anscheinend relativ schwach wirksames Enzym ersetzt[1]). [H]: Die optimale [H] wird zu $10^{-1,4}$ bis $10^{-2,2}$ angegeben[1]). Sie scheint nach den Substraten zu wechseln und nach Northrop[2]) dem maximalen Ionisierungsgrad des Eiweißes als Kation zu entsprechen: das p_H-Optimum verschiebt sich daher mit dem isoelektrischen Punkte des Substrates. Ganz ausreichend dürfte diese Erklärung aber nicht sein. Sörensen[3]) hat nämlich festgestellt, daß sich das optimale p_H während der Verdauung desselben Proteins (Acidalbumin), d. h. mit der Abnahme des Substrates und der Zunahme der Spaltprodukte, nach der saueren Seite verschiebt. Dagegen scheint das p_H-Optimum bei einem und demselben Eiweißkörper unabhängig davon zu sein, durch welche Säure die optimale Reaktion hergestellt ist[2]).

In weniger saurer Lösung nimmt die Wirkung des Pepsins in einer gewissen Übereinstimmung mit dem Ionisationsgrad seiner Substrate rasch ab, so daß zwischen p_H 4 und 6 nur noch eine minimale Restwirkung erhalten bleibt[3]).

Salze: Während das sonstige Ionenmilieu *die Lage* des H-Optimums nicht verschiebt[4]), verändert es doch die Größe des Umsatzes. Um sie gleich zu erhalten, bedarf z. B. Sulfosalycilsäure-Eiweiß einer 10 mal so großen Enzymmenge wie HCl-Protein[5]). Dagegen scheint der Einfluß von NO_3, Cl und SO_4 ziemlich gleich zu sein[6]). Fügt man zu dem Säureeiweiß noch Neutralsalze hinzu, so haben diese nach Rona und Kleinmann[7]) folgenden Einfluß: Bei optimaler und nach sauerer H· hemmen sie von etwa $^n/_{50}$ an aufwärts, bei p_H 4 dagegen erst bei höherer Konzentration als $^n/_2$, während sie zwischen $^n/_2$ und $^n/_{200}$ sogar fördern.

In Förderung und Hemmung sind die Na·-Salze den K- und Ca-Salzen deutlich überlegen. Es wurden so Hemmungen und Förderungen bis zu 50% beobachtet.

Organische Stoffe: Exakte Untersuchungen über die Wirkung besonders der Stoffe der normalen Verdauungsgemische (Eiweißabbauprodukte!) fehlen.

Temperatur und Beständigkeit: Die Beständigkeit des Fermentes hängt sehr stark von der [OH] ab. Zwischen p_H 5 und 8 soll seine Destruktion in der dritten Potenz der OH-Zunahme anwachsen[8]). Hieraus folgt, daß auf der alkalischen Seite des Stabilitätsoptimums, das bei etwa p_H 3,6—4,6[8]) liegt, eine Temperaturerhöhung in gepufferter Lösung zu sehr schneller Fermentzerstörung führen

[1]) Sörensen, S. P. L.: Enzymstudien, II. Biochem. Zeitschr. Bd. 21, S. 131. — Michaelis, L. u. A. Mendelssohn: Wirkungsbedingungen des Pepsins. Ebenda Bd. 65, S. 1. 1914. — Northrop, J. H.: The eff. of various acids on the dig. of prot. by pepsin. Journ. of gen. physiol. Bd. 1, S. 607. 1919; Bd. 3, S. 211. 1920; Bd. 5, S. 263. 1922, S.-A. — Rona, P. u. H. Kleinmann: Nephelometrische Untersuchung über fermentative Eiweißspaltung, II. Biochem. Zeitschr. Bd. 150, S. 444. 1924.

[2]) Northrop, J. H.: The eff. of various acids on the dig. of prot. by pepsin. Journ. of gen. physiol. Bd. 1, S. 607. 1919; Bd. 3, S. 211. 1920; Bd. 5, S. 263. 1922, S.-A.

[3]) Sörensen, S. P. L.: Enzymstudien, II. Biochem. Zeitschr. Bd. 21, S. 131.

[4]) Doch vgl. dazu P. Rona u. H. Kleinmann: Nephelometrische Untersuchung über fermentative Eiweißspaltung, II. Biochem. Zeitschr. Bd. 150, S. 444. 1924.

[5]) Gyemant, A.: Beiträge zur Mechanik der Pepsinwirkung. Biochem. Zeitschr. Bd. 105, S. 155. 1920.

[6]) Northrop, J. H.: Vgl. Fußnote 1 u. 2. — Rona, P. u. H. Kleinmann: Nephelometrische Untersuchungen über fermentative Eiweißspaltung, II. Biochem. Zeitschr. Bd. 150, S. 444. 1924.

[7]) Rona, P. u. H. Kleinmann: Nephelometrische Untersuchungen über fermentative Eiweißspaltung, II. Biochem. Zeitschr. Bd. 150, S. 444. 1924.

[8]) Ege, R.: Einfluß der Temperatur usw. auf die Pepsindestruktion. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 143, S. 159. 1925.

muß. Denn infolge des raschen Anwachsens der Dissoziationskonstanten des Wassers steigt die [OH] mit zunehmender Temperatur sehr schnell, sobald die [H] durch Puffer festgelegt ist. Beim p_H optimaler Wirkung wird dagegen bei einstündigem Aufenthalt bei 40° angeblich nur 0,5% zerstört [Ege][1]), 50% dagegen bei 48—50°. Dies wäre also die Eulersche Tötungstemperatur.

Trypsin.

Vorkommen: Trypsin scheint bei allen höheren Wirbeltieren mit ausgebildetem Pankreas vorhanden zu sein. Genauer untersucht ist es allerdings im wesentlichen nur bei den Säugern. Bei den Fischen, bei denen auch die Anatomie des pankreatischen Gewebes sehr verschiedenartig aussieht, ist die Trypsinfrage nicht einheitlich zu beantworten, auch nicht ganz geklärt [vgl. dazu Biedermann[2]) sowie Scheunert und Krzywanek[3])].

Messungen der Wasserstoffionenkonzentration, bei der Trypsin optimal wirkt, sind an gereinigtem, von Pankreaserepsin befreitem Ferment nicht durchgeführt. Da aber das p_H-Optimum reinen Erepsins mit dem des erepsinhaltigen Trypsins übereinstimmt, dürfte auch das des gereinigten Trypsins ungefähr bei derselben [H] liegen. Diese beträgt nach den übereinstimmenden Angaben von Meyer[4]), Michaelis[5]) und Waldschmidt-Leitz[6]) ca. 10^{-8}. Sie ist also im physiologischen Milieu dem Darmsaft optimal. Einige Angaben über ein wesentlich alkalischeres Optimum sind darauf zurückzuführen, daß die betreffenden Autoren die fermentlose, nur durch OH' bewirkte Hydrolyse bei stark alkalischer Reaktion nicht in Rechnung gestellt haben. Northrop[7]) gibt — im ganzen wohl mit Recht — an, daß wie beim Pepsin, so auch beim Trypsin die [H] maximaler Spaltung vom Ionisierungszustand des Substrates abhängt, also mit diesem variabel sei. Für die Eiweißkörper mit einigermaßen normalem isoelektrischen Punkt Casein, Gelatine, sogar noch Hämoglobin, findet er übrigens das p_H-Optimum in ziemlich guter Übereinstimmung mit den andern oben zitierten Autoren bei p_H 8 bis etwa 9. Nur für Proteine so ausgesprochen basischen Charakters wie das Globin, findet er die [H] maximaler Spaltung weit im Alkalischen. Nach der sauren Seite nimmt die Aktivität des Fermentes zum isoelektrischen Punkt der Substrate hin rasch ab, so daß je nach dessen Lage, zwischen p_H 7 und 4,5, nur minimale Restwirkungen vorhanden sind. Die Wirksamkeitsabnahme auf der alkalischen Seite des p_H-Optimums ist bis etwa p_H 10 ziemlich gering und dürfte auf Zerstörung des aktivierten Enzyms beruhen. Ringer hat infolgedessen auch bei ganz kurz (nur wenige Minuten) dauernden Versuchen das Wirkungsoptimum viel weiter im Alkalischen bei p_H 10—11 gefunden. Bei p_H ca. 12 ist das Trypsin in zwei Minuten zur Hälfte zerstört[8]).

[1]) Ege, R.: Zitiert auf S. 950.

[2]) Biedermann, W.: Aufnahme usw. der Nahrung. Wintersteins Handb. d. vgl. Physiol. Bd. I, 1, S. 1061.

[3]) Scheunert, A. u. Krzywanek: Vergleichende Biochemie der Verdauung. Handb. d. Biochem. 2. Aufl. Bd. V, S. 210. Jena 1924.

[4]) Meyer, R.: Zur Kenntnis der Bakterienproteasen. Biochem. Zeitschr. Bd. 32, S. 275. 1911.

[5]) Michaelis, L. u. H. Davidsohn: Die Abhängigkeit der Trypsinwirkung von der Wasserstoffionenkonzentration. Biochem. Zeitschr. Bd. 36, S. 280. 1911.

[6]) Waldschmidt-Leitz, E.: Über Enterokinase und die tryptische Wirkung der Pankreasdrüse. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 132, S. 181. 1924.

[7]) Northrop, J. H.: Zitiert auf S. 950.

[8]) Ringer, W. E.: Einfluß der Reaktion auf die Wirkung des Trypsins. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 116, S. 107. 1921; Bd. 124, S. 171. 1922. — Über Wirkungsoptimum und Stabilität des Trypsins vgl. Rona u. Kleinmann: Biochem. Zeitschr. Bd. 169, S. 320. 1926. (Die Stabilität ist aber sehr wesentlich von den anwesenden Elektrolyten abhängig.)

Salzeinfluß: Der Einfluß anorganischer Ionen scheint bei gelösten Eiweißkörpern gering zu sein. Jedenfalls fand Northrop, daß Na- und Ba-Caseinate sowie Na- und Ba-Gelatinate gleich gespalten wurden[1]). Eine stärkere Förderung sollte nach zahlreichen älteren Angaben allein das Ca in starker alkalischer Lösung ausüben. In Wirklichkeit handelt es sich hierbei um eine Regulation der [H]. Bei optimalem H wird aktiviertes Trypsin durch $CaCl_2$-Zusatz nur etwas gehemmt[2]). Anders soll es sich dagegen bei festen Proteinen verhalten, wo die Anionen, entsprechend ihrer quellungsbegünstigenden (besser wohl dispergierenden!) Stellung in der Hofmeisterschen Reihe bis zu sehr hohen Konzentrationen die Trypsinwirkung verbessern sollen[3]).

Organische Stoffe: Die gebräuchlichen Konservierungsmittel Toluol, Thymol, Chloroform[4]), wie auch das Waldschmidt-Leitzsche Extraktionsmittel Glycerin[5]), scheinen die Fermentwirkung nicht oder nur unwesentlich zu beeinflussen. Über die Wirkung der organischen Substanzen des physiologischen Darmmilieus ist folgendes zu sagen: Gallensalze hemmen den Abbau *gelösten* Proteins bei saurer Reaktion ($p_H = 5{,}5$) deutlich, sind dagegen beim alkalischen p_H des Darmes völlig indifferent[2]). Dagegen soll die Verdauung *festen* Eiweißes (Fibrinflocken) auch bei alkalischer Reaktion stark verzögert werden, vielleicht durch Adsorptionsverdrängung des Enzyms durch das Glykocholat[6]).

Eiweiß wirkt dann stark hemmend, wenn es schwer angreifbar ist, wie z. B. genuines Albumin, vermutlich, weil es Ferment bindet, ohne daß mit der rasch folgenden Spaltung das Trypsin wieder frei wird. Die höheren Eiweißabbauprodukte scheinen ebenfalls zu hemmen. Dies wird für Peptone [Abderhalden[7]), Zunz[8])], Spaltprodukte der Gelatine [Northrop[9]), Willstätter[5])], des Caseins und vor allem die ersten Abbauprodukte der Pankreaseiweißkörper[5]) behauptet.

Dagegen scheinen alle Aminosäuren und *total* abgebauten Proteine völlig wirkungslos zu sein[9]). Wieweit sich diese Hemmungserscheinungen als Blockierung des eigentlichen Enzyms oder seines Aktivators der Enterokinase erklären, ist unentschieden.

Den bei weitem wichtigsten Einfluß von allen organischen Stoffen hat natürlich Enterokinase. Dieser Aktivator ist als Prokinase im Pankreas[10]) enthalten, als fertiger, wirksamer Stoff in der Darmschleimhaut[11]). Die Einwirkung dieses Hilfsstoffes, durch den das Trypsin erst seine proteolytischen Fähigkeiten gegenüber hochmolekularen Eiweißkörpern gewinnt (s. S. 946ff.), war Gegenstand langer Kontroversen. Er wurde jahrzehntelang unter dem Einfluß Pawlows, der zuerst erkannt hatte, daß es sich um einen spezifisch definierten Körper

[1]) Northrop, J. H.: Zitiert auf S. 950.
[2]) Waldschmidt-Leitz, E.: Zitiert auf S. 951.
[3]) Stiasny, E. u. Ackermann: Zitiert auf S. 947.
[4]) Kaufmann: Über den Einfluß von Protoplasmagiften auf die Trypsinverdauung. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 39, S. 434. 1903 (dort ältere Literatur).
[5]) Willstätter, R. u. H. Persiel: Zitiert auf S. 944.
[6]) Ringer, W. E.: Zitiert auf S. 951.
[7]) Abderhalden, E. u. A. Fodor: Studien über proteolytische und peptolytische Fermentforschung Bd. 6, S. 248.
[8]) Zunz, E. u. P. György: Act. des acides aminés etc. Ann. et bull. de la soc. roy. des sciences méd. et natur. de Bruxelles, März 1914, S.-A.
[9]) Northrop, J. H.: Inactiv. of trypsin, I—III. Journ. of gen. physiol. Bd. 4, S. 227, 245, 261 u. 266. 1922. — Northrop, J. H.: Kinet. of tryps. dig. Ebenda Bd. 4, S. 487. 1922; Bd. 6, S. 239. 1924, S.-A.
[10]) Waldschmidt-Leitz, E. u. A. Harteneck: Zur Kenntnis der spontanen Aktivierung des Trypsins. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 149, S. 222. 1925.
[11]) Bayliss, W. M. u. E. H. Starling: The proteol. act. of the pancr. juice. Journ. of physiol. Bd. 30, S. 61. 1904; Bd. 32, S. 129.

handele, für ein echtes Ferment gehalten, das aus der Trypsinvorstufe Trypsinogen erst die eigentliche wirksame Proteose mache. Man war also der Ansicht — und glaubte das auch experimentell bewiesen zu haben[1]) —, daß Enterokinase als richtiges Enzym in kleinster Menge beliebig viel Trypsinogen umwandle und in kleiner Menge dazu nur mehr Zeit brauche als in großer.

Andererseits haben Autoren wie Hamburger, Hekma[2]), Cohnheim[3]) gegen diese Auffassung Front gemacht mit der Begründung, jede Trypsinogenmenge brauche auch eine ganz bestimmte Menge an Enterokinase zur Aktivierung, sie deuteten auf Grund dieser stöchiometrischen Verbindungsverhältnisse das Zymogen als Komplement, die Kinase als Amboceptor. Die Zahlen dieser Autoren aber waren infolge der damals unvermeidlichen experimentaltechnischen Unsicherheiten nicht überzeugend, und so herrschte die Theorie von Zymogen und Hilfsferment. Sie hat sich als irrig erwiesen. Man kann mit Willstätterscher Methodik reine Trypsin- und Kinaselösungen gewinnen. An diesen läßt sich zeigen: Jede Trypsinmenge braucht eine ganz bestimmte Kinasemenge zur Höchstaktivierung.

Tabelle 3[4]). Höchstaktivierung von Pankreasprobe IV.

Kinaselösung	Spaltungsgeschwindigkeit der Drüse in willkürlichen Einheiten		
	0,062	0,125	0,250
ccm	g	g	g
0,00	0,42	0,86	1,78
0,01	0,91	1,11	1,92
0,02	**1,05**	1,32	2,16
0,03	—	1,46	—
0,04	1,02	**1,55**	2,38
0,06	—	—	2,49
0,08	—	—	**2,64**
0,10	—	1,55	2,63
0,20	—	1,54	2,66

Mit weniger Kinase dauert die Aktivierung nicht länger, sondern wird unvollständig. Ein Überschuß von reiner, von Hemmungskörpern (s. S. 952) freier Kinase beeinflußt höchstaktiviertes Trypsin überhaupt nicht (s. Tab. 3). Ferner kann man aktiviertes Trypsin durch geeignete Maßnahmen wieder von der Enterokinase trennen und damit gegen hochmolekulare Proteine völlig wirkungslos machen. Es ist dann durch erneuten Zusatz der abgetrennten Enterokinase vollkommen reaktivierbar. Schließlich spaltet Trypsin auch ohne Enterokinase niedrigmolekulare Proteinstoffe (Peptone, Protamine, Histone, s. S. 947 Tab 2.). Es gibt also kein Trypsinogen, sondern nur ein Trypsin, dessen Spezifität durch Verbindung mit seinem Aktivator Enterokinase erweitert wird. Die Menge des Aktivators, die höchste tryptische Spaltungsgeschwindigkeit gewährleistet, hängt von der Natur des Substrates ab, sie ist bei den schon an sich von Trypsin spaltbaren Proteinstoffen kleiner als bei hochmolekularen Eiweißkörpern[5]).

Über Wesen und Wirkungsbedingungen der Kinase ist folgendes zu sagen: Während die Geschwindigkeit der Trypsinaktivierung von der Menge der Kinase unabhängig ist, richtet sie sich nach dem p_H. Bei $p_H = 7$ verläuft sie recht deutlich schneller als bei 5,3 und 8,9. Bei p_H 8,9 wird maximale Trypsinwirkung auch bei längerer Versuchsdauer ($1^1/_2$ Std.) nicht erreicht, weil bei alkalischer Reaktion die mit der Zeit steigende Aktivierung des Trypsins durch seine Zer-

[1]) Bayliss, W. M. u. E. H. Starling: Zitiert auf S. 952.
[2]) Hamburger, H. J. u. Hekma: Sur le suc intest. de l'homme. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 4, S. 805. 1902.
[3]) Cohnheim, O.: Die Physiologie der Verdauung. Nagels Handb. d. Physiol. d. Menschen. Braunschweig 1907.
[4]) Waldschmidt-Leitz, E.: Zitiert auf S. 951.
[5]) Waldschmidt-Leitz, E.: Zitiert auf S. 951.

störung kompensiert wird. Bei $p_H = 7$ erreicht die Protease die Höchstwirkung 30, bei 5,3 60 Minuten nach Kinasezusatz[1]).

Die Enterokinase ist streng spezifisch, sie beeinflußt Amylase (auch bei NaCl-Abwesenheit) und Lipase nicht[1]).

Ihr allgemeines Verhalten erinnert an Enzympräparate. Der Hilfsstoff ist labil. Er wird mit steigender Alkalität und Acidität immer rascher zerstört; dagegen ist sie bei neutraler Reaktion im Rohauszug viele Tage lang stabil[1]). Analog sonstigen Fermenterfahrungen verschwindet diese Stabilität auch bei neutraler Reaktion mit der Reinigung und ist gegenüber der wässerigen Lösung durch höhere Glycerinzusätze wenigstens in gewissem Umfange zu schützen[2]). Die Kinase ist auch hitzeempfindlich. Ihre Tötungstemperatur liegt, unabhängig vom Reinheitsgrad, bei ca. 50°[2]).

In diesen Stabilitätsverhältnissen erinnert die Kinase also mehr an echte Fermente als an Ko-Fermente (z. B. der Atmung, Gärung). Da aber auch die reinsten Kinaselösungen noch eiweißhaltig sind, könnte die Labilität auf einem koagulierenden Begleitkörper beruhen, ähnlich wie auch das in reinem Zustande hitzebeständige Komplement der Amylasen (s. S. 939) von Hefeproteinen bei Erwärmung mitgerissen wird.

Die Existenz einer Prokinase im Pankreas ist aus der „Spontanaktivierung" des Trypsins durch Pankreasautolyse erschlossen. Sie ist sichergestellt durch folgende Befunde: Die Spontanaktivierung ist spezifisch für Pankreas, kein anderes Organ gibt bei Autolyse trypsinaktivierende Stoffe[2]). Das Protrypsin läßt sich aus dem Pankreassaft durch genau dieselben auswählenden Adsorptionsmaßnahmen entfernen wie richtige Enterokinase[3]). Das Trypsin erleidet dann keine Spontanaktivierung mehr, die entfernte Prokinase wird dagegen zur Kinase, die bei erneutem Zusatz das Trypsin aktiviert. Spontan, wie durch Enterokinase aktiviertes Ferment wird durch das gleiche Adsorptionsverfahren in den ursprünglichen Zustand zurückgebracht[4]). Schließlich wird eine gegebene Trypsinmenge quantitativ zu derselben Höchstleistung gebracht durch Pankreaskinase wie durch Enterokinase[3]). Da also das Umwandlungsprodukt der Pankreasprokinase, soweit überhaupt feststellbar, dasselbe ist wie Enterokinase, hat Waldschmidt-Leitz die These zur Diskussion gestellt, die Enterokinase sei in der Darmschleimhaut aus aufgenommener Pankreasprokinase entstanden[4]).

Temperatur und Beständigkeit des Trypsins.

Es ist zu unterscheiden zwischen der Stabilität des Trypsins und des aktivierten Trypsins (Trypsin + Enterokinase). Das nichtaktivierte, von der Pankreasprokinase befreite Trypsin ist — wenigstens bei neutraler Reaktion — außerordentlich beständig. Es hält sich Tage und Wochen[5]), selbst in gereinigtem Zustand unverändert. Nach seiner Vereinigung mit der Kinase ist das Trypsin viel weniger haltbar. Die Stabilität hängt vom p_H in der Weise ab, daß sie bei schwach saurer Reaktion am größten ist [p_H ca. 5[6])], bis zum Neutralpunkt langsam, dann mit steigender [OH] immer rascher abnimmt (vgl. S. 951). Exakte

[1]) Waldschmidt-Leitz, E.: Zitiert auf S. 951.
[2]) Waldschmidt-Leitz, E.: Zur Kenntnis der Enterokinase. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 142, S. 217. 1925.
[3]) Waldschmidt-Leitz, E. u. A. Harteneck: Zitiert auf S. 952.
[4]) Waldschmidt-Leitz, E.: Zitiert auf S. 951. — Waldschmidt-Leitz, E. u. A. Harteneck: Zitiert auf S. 952.
[5]) Waldschmidt-Leitz, E. u. A. Harteneck: Zitiert auf S. 952.
[6]) Northrop, J. H.: Zitiert auf S. 950.

Untersuchungen über Hitzezerstörung mit gemessenem p_H fehlen. Die älteren Angaben [Literatur vgl. OPPENHEIMER[1])] sind außerordentlich widersprechend.

Trypsin des Darmes.

WALDSCHMIDT-LEITZ hat gefunden, daß auch Extrakte der Darmschleimhaut Trypsin in wechselnder, meist geringer Menge enthalten[2]). Hieraus erklären sich die älteren Angaben, daß auch Darmsaft, der nicht vom Pankreas her verunreinigt ist, Peptone und manche Proteine (Gelatine, Casein) spalten könne. Ob dieses Trypsin im Darm autochthon ist oder mittelbar aus dem Pankreas stammt (vgl. S. 954 und 957), ist unbekannt.

Peptidasen (Erepsine).

Reaktionssystem.

Auch für diese Enzyme ist die Abhängigkeit von der Dispersität des Reaktionssystem nicht so gut durchforscht wie bei den Lipasen und Hexosidasen (s. S. 919 und 924). Eine Wirkung unspezifischer, organischer Aktivatoren, die für einen Reaktionsmechanismus im heterogenen System spräche, ist aber nicht bekannt. Und andererseits folgt die Verbindung von Enzym und Substrat recht gut dem Massenwirkungsgesetz. Die Affinitätskonstante beträgt für Darmerepsin des Schweins gegenüber Glycylglycin $K = 15$ [EULER[3])]. Diese Fermentgruppe scheint also in homogener wässeriger Lösung zu wirken.

Spezifität.

Die Spezifität ist für Pankreas- und Darmerepsin in allen untersuchten Fällen quantitativ gleich, wie aus Tab. 4 hervorgeht:

Tabelle 4[2]).

Substrat	Darmerepsin K_1 monomolekulare Reaktionskonstante	Pankreaserepsin K_2 monomolekulare Reaktionskonstante	$\frac{K_1}{K_2}$
Alanylglycin	$4{,}8 \cdot 10^{-3}$	$2{,}2 \cdot 10^{-3}$	2,2
Leucylglycin	$1{,}8 \cdot 10^{-3}$	$0{,}87 \cdot 10^{-3}$	2,1
Glycyltyrosin	$0{,}61 \cdot 10^{-3}$	$0{,}30 \cdot 10^{-3}$	2,0
Glycylglycin	$1{,}44 \cdot 10^{-3}$	$0{,}61 \cdot 10^{-3}$	2,4
Leucylalanin	$0{,}21 \cdot 10^{-3}$	$0{,}04 \cdot 10^{-3}$	2,3

Es sind also die früheren auf mangelhafter Fermentbeherrschung beruhenden Angaben über verschiedenartige Peptidspaltung durch Pankreas- und Darmsaft als überholt anzusehen. Die Spezifität der Verdauungspeptidasen kann gemeinsam behandelt werden.

Über ihre qualitative Seite, also über ihre Umgrenzung, ist folgendes zu sagen: Positive Spaltungserfolge können im großen und ganzen nur dann verwertet werden, wenn sie von WALDSCHMIDT-LEITZ stammen, da alle Untersucher vorher mit trypsinhaltigen Präparaten gearbeitet haben. Dieser Autor hat nun gefunden, daß von reiner Peptidase weder höhere, noch einfache Proteine (Histone, Protamine), noch Peptone gespalten werden, sondern ausschließlich Peptide[4]). Und zwar ist die Hydrolysierbarkeit von diesem Autor

[1]) OPPENHEIMER, C.: zitiert auf S. 947.
[2]) WALDSCHMIDT-LEITZ, E. u. A. SCHÄFFER: Zitiert auf S. 947.
[3]) EULER, H. v.: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 59, S. 226. 1926.
[4]) WALDSCHMIDT-LEITZ, E. u. A. HARTENECK: Zitiert auf S. 944. — WALDSCHMIDT-LEITZ, E. u. A. SCHÄFFER: Zitiert auf S. 947.

bis jetzt festgestellt für Di- und Tripeptide natürlich vorkommender Aminosäuren. Dagegen ist noch nicht entschieden, ob längere Aminosäureketten ebenfalls dem Erepsinangriff unterliegen. Da diese nach Fischer und Abderhalden von Pepsin nicht, wohl aber von Darmsaft angegriffen werden, liegt dieser Gedanke nahe[1]). Immerhin könnte aber auch das Trypsin — trotz seiner Indifferenz für Di- und Tripeptide — gegen Aminosäureketten größerer Länge wirksam sein und somit Ursache für die von Fischer und Abderhalden beobachteten Spaltungen.

Bezüglich der Bausteine, deren Peptidbildung durch Erepsin gelöst wird, können nach älteren Untersuchungen einige Aussagen gemacht werden, da selbstverständlich negative Spaltversuche auch bei trypsinhaltigem Erepsin zu verwerten sind. Zunächst werden anscheinend Peptidbindungen einer Aminosäure mit Fettsäure nicht hydrolysiert, so ist Hippursäure erepsinresistent[2]). Ferner widerstehen den Verdauungspeptidasen Peptide aus optischen Antipoden der natürlichen Aminosäuren[3]). Dagegen sind Dipeptidspaltungen beobachtet, wenn die „unnatürliche" Aminosäure sich nicht gerade sterisch, sondern durch ihre sonstige Konstitution, z. B. Länge der C-Kette, von den natürlichen unterschied[4]). Prinzipiell sehr interessante Versuche sind von Imai[5]) angestellt, der an Peptide einen unnatürlichen Baustein anhängte und mit Peptidketten wechselnder Länge untersuchte, in welcher Entfernung von diesem Aminosäuren aus dem Peptid abgespalten werden. Es wäre wünschenswert, wenn solche Versuche mit sicher trypsinfreiem Fermentmaterial wiederholt würden.

Wenn also auch eine einwandfreie und einigermaßen erschöpfende Abgrenzung der spaltbaren Peptide gegen die unspaltbaren noch nicht erreicht ist, so sind die Verhältnisse doch durch die jüngsten Forschungen prinzipiell dahin geklärt, daß Erepsine reine Peptidasen sind, also ausschließlich Peptide hydrolysieren. Diese Enzyme sind dabei qualitativ wenig wählerisch. Quantitativ bestehen aber in der Spaltungsgeschwindigkeit der zahlreichen dem Fermentangriff unterliegenden Substrate — wie bei den Lipasen — große Unterschiede (s. Tab.).

Auf welchem Mechanismus der Ferment-Substratreaktion die Enzymspezifität beruht, ist noch nicht untersucht. Grundsätzliche Schwierigkeiten für die Lösung dieser Frage bestehen aber zur Zeit nicht mehr. Wir dürften also — wie bei Zucker und Hexosidasen — in absehbarer Zeit wissen, ob unspaltbare Peptide sich mit dem Ferment gar nicht erst zur labilen Ferment-Substratverbindung vereinigen oder aber eine solche Verbindung zwar entsteht, aber nicht labil ist, d. h. nicht in die Spaltstücke zerfällt (s. dazu S. 925 u. 926) usw.

Vorkommen und Wirkungsbedingungen der Erepsine.

Vorkommen: Erepsin kommt im Magen nur durch Rückfluß aus dem Darm vor. Dagegen ist es einwandfrei in der Darmschleimhaut zuerst von

[1]) Abderhalden, E.: Über die Hydrolyse von Polypeptiden der Fermente. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 151, S. 151. 1926.

[2]) Cohnheim, O.: Verhalten der Hippursäure zu Erepsin. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 52, S. 526. 1907. — Euler, H. v.: Zur Kenntnis der alkalischen Verdauung. Arkiv f. kemi, mineral. och. geol. 1907, II, S. 39.

[3]) Oppenheimer, C.: Zitiert auf S. 947.

[4]) Abderhalden, E.: Zur Kenntnis der spezifischen Einstellung der Fermente. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 130, S. 205. 1923.

[5]) Imai, J.: Wirkung des Erepsins auf benzoilierte Polypeptide. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 136, S. 205. 1924. — Imai, J.: Wirkung des Erepsins auf die methylierten Polypeptide. Ebenda Bd. 136, S. 192. 1924.

Cohnheim[1]) und später von Waldschmidt-Leitz[2, 3]) im Pankreas nachgewiesen. Pankreas- und Darmferment sind in Spezifität, Wirkungsbedingungen und Adsorptionsverhalten genau gleich. Daß es sich um ein frei sezerniertes Enzym, nicht um ein solches des Zellstoffwechsels handelt, ist durch sein Vorhandensein im Darmsaft an Fisteltieren sichergestellt[4]).

Die Existenz von drei bei der Proteolyse mitwirkenden Stoffen, die das Pankreas liefern kann, nämlich Erepsin (s. oben), Trypsin und Kinase (s. S. 954 und 955) auch in der Darmschleimhaut, legt den von Waldschmidt-Leitz ausgesprochenen Gedanken nahe, diese drei Körper stammten letzten Endes nur aus dem Pankreas. Sie würden dann — besonders Erepsin und Kinase — nur von der Darmwand absorbiert und gespeichert, wobei sich gleichzeitig die Prokinase des normalen Pankreassekretes in Enterokinase umwandelte. Diese Ansicht wäre von großer, praktischer Bedeutung, da sie bedingt, daß Pankreasinsuffiziente nur noch Pepsin und Bakterien- sowie Leukocytenproteasen zur Eiweißspaltung zur Verfügung haben. Da Pepsin allein aber offenbar nur wenig resorptionsfähige Abbauprodukte schafft, müßte dann die Eiweißausnutzung sehr schlecht sein. Nachzuprüfen ist diese These nur durch biologische Experimente.

Zur Diskussion brauchbar sind folgende Befunde: Nach Foà[5]) enthält der Saft 6 Mon. isolierter Vellaschlingen kein Erepsin mehr, ebenso ist nach Glaessner[6]) Kaninchendarm einige Zeit nach Pankreasverödung erepsinfrei. Dagegen fand Amantea[7]) in einer Vellafistel ein Monat nach Isolierung noch Erepsin, ebenso wenn er dem Tiere nun auch noch das Pankreas herausnahm. Die Frage nach dem Bildungsort der besprochenen Stoffe ist also noch nicht entschieden. [H]. Die optimale [H] liegt für Darm-[8]) und Pankreaserepsin[3]) bei p_H 7,8[9]).

Die Spaltungsgeschwindigkeit nimmt auf beiden Seiten dieses Punktes stark ab, so daß sie bereits bei ca. $p_H = 6$ fast Null ist[9]).

Salze: Salze scheinen zu hemmen. Nach Dernby[10]) sollen dies alle ziemlich gleichmäßig tun, nach Waldschmidt-Leitz[9]) allerdings nur Erdalkalien und Phosphate. Zur Orientierung über die Größenordnung dieser Wirkungen sei angegeben, daß dieser Autor in seinen $^n/_{10}$-Phosphatpuffern nur $^1/_3$ der Spaltungsgeschwindigkeit ohne Salze fand.

Organische Stoffe: Unspezifische Milieustoffe scheinen keinen irgendwie wesentlichen Einfluß zu haben. Von den Spaltprodukten der Erepsinverdauung hat Abderhalden[11]), allerdings am Hefeerepsin, festgestellt, daß alle „natürlichen" Aminosäuren hemmen.

[1]) Cohnheim, O.: Umwandlung des Eiweißes durch die Darmwand. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 33, S. 451. 1901. — Cohnheim, O.: Weitere Mitteilungen über Erepsin. Ebenda Bd. 35, S. 134. 1902; Bd. 36, S. 13. 1902; Bd. 47, S. 286. 1906. — Cohnheim, O.: Zur Spaltung des Nahrungseiweißes im Darm. Ebenda Bd. 49, S. 64. 1906; Bd. 51, S. 415.

[2]) Waldschmidt-Leitz, E. u. A. Harteneck: Zitiert auf S. 944.

[3]) Waldschmidt-Leitz, E. u. A. Harteneck: Über die tryptische und ereptische Wirkung der Pankreasdrüse. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 147, S. 286. 1925.

[4]) Abderhalden, E., E. S. London u. Voegtlin: Abbau des Diglycylglycins. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 53, S. 334. 1907.

[5]) Foà: Sull' erepsina. Arch. di fisiol. Bd. 5, S. 1. 1908.

[6]) Glaessner, C. u. A. Steuber: Beziehungen zwischen Trypsin und Erepsin. Biochem. Zeitschr. Bd. 25, S. 204. 1910.

[7]) Amantea, J.: Sull. rapp. fr. a secr. pancr. ed ereps. Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. Bd. 27, S. 109. 1919; Arch. ital. de biol. Bd. 71, S. 64. 1922.

[8]) Rona, P. u. Arnheim: Beiträge zur Kenntnis des Erepsins. Biochem. Zeitschr. Bd. 57, S. 84. 1913.

[9]) Waldschmidt-Leitz, E. u. A. Schäffer: Zitiert auf S. 947.

[10]) Dernby, R. G.: Studien über die proteolytischen Enzyme der Hefe. Biochem. Zeitschr. Bd. 81, S. 107. 1917.

[11]) Abderhalden, E. u. Gigon: Weitere Beiträge zur Kenntnis des Verlaufs der fermentativen Polypeptidspaltung. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 53, S. 251. 1907.

Stabilität und Temperatur: Die Stabilität des Erepsins ist meist geringer, selbst als die aktivierten Trypsins[1]). Es soll nach älteren Angaben bei ungefähr neutraler Reaktion am beständigsten sein. Seine Tötungstemperatur scheint dann zwischen 50 und 60° zu liegen[2]).

Anhang.

Die Verdauung der Proteide.

Man weiß so gut, wie nichts Sicheres darüber, ob und wieviel Spezialfermente die Aufspaltung der Proteide machen. Für den ersten Akt dieses Vorganges, die Loslösung der prosthetischen Gruppe von der Eiweißkomponente, braucht man wohl kein besonderes Enzym anzunehmen, da deren Verbindung sehr locker, wahrscheinlich salzartig ist und sicher oft (Hämatin und Globin) allein durch das p_H des Magensaftes gelöst wird. Die Eiweißkomponente fällt den gewöhnlichen Proteasen anheim.

Recht dunkel ist dagegen das Schicksal der prosthetischen Gruppe. Die biologisch wichtigste, die Nucleinsäure, könnte ihrer Struktur nach gemäß folgendem Schema zerfallen:

1 Mol Nucleinsäure
↓
4—5 Mol Nucleotid

Nucleosid — Phosphorsäure

Organische Basen (Purin bzw. Pyrimidin). — Kohlehydrat (Hexosen bzw. Pentosen).

Die für die fermentchemische Betrachtung wichtigen Bindungsverhältnisse sind die folgenden: Die Nucleotide sind zur Nucleinsäure durch O_2-Brücken strittiger Lage verbunden, Nucleosid und Phosphorsäure über die Kohlenhydratkomponente des Nucleosids verestert (in der Art, wie etwa Hexosephosphorsäure), während schließlich in dem Nucleosid das Monosaccharid an ein N-Atom der organischen Base gebunden ist. Es würden zum Totalabbau bei dieser Verschiedenartigkeit der Bindungen eine ganze Reihe von Enzymen gehören, besonders, wenn man die verschiedenartige Zusammensetzung der Nucleoside aus Purinen, Pyrimidinen, Hexosen und Pentosen berücksichtigt. Im Darm aber findet nach Fistel- und Darmsaftversuchen nur Spaltung bis zu Nucleosiden und Phosphorsäure statt. Hier würde man also[3]) im Höchstfall nur zwei Fermente anzunehmen haben[4]). Über ihre Art und Herkunft ist nichts bekannt. Dagegen findet im Magen anscheinend keine Nucleinsäureverdauung statt[5]).

[1]) Waldschmidt-Leitz, E. u. A. Harteneck: Zitiert auf S. 944 u. 957.

[2]) Kobzarenko, S.: Untersuchungen über das Erepsin. Biochem. Zeitschr. Bd. 66, S. 344. 1914.

[3]) Abderhalden, E. u. Schittenhelm: Der Ab- und Aufbau der Nucleinsäuren im tierischen Organ. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 47, S. 452. 1906. — Levene, P. A. u. Mediglreceanu: On nucleases. Journ. of biol. chem. Bd. 9, S. 65 u. 389. 1911.

[4]) London und Schittenhelm haben (Verdauung und Resorption von Nucleinsäure im Magen-Darmkanal. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 70, S 10. 1910) im Fistelversuch im Gegensatz zum Verhalten des Darmsaftes (Levene, P. A. u. Mediglreceanu: On nucleases. Journ. of biol. chem. Bd. 9, S. 65 u. 389. 1911) geringfügigen Abbau bis zu freier Purinbase gefunden. Die Darmschleimhaut enthält — natürlich bei der ungeheuren Bedeutung des zelleigenen Nucleinstoffwechsels — wie alle Organe auch nucleosidspaltende Fermente.

[5]) London, E. S. u. Alfred Schittenhelm: Verdauung und Resorption von Nucleinsäure im Magen-Darmkanal. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 70, S. 10. 1910.

Labgerinnung.

Die Verhältnisse bei der Labung sind deswegen schwer zu übersehen, weil sich hier Um- und Abbauvorgänge am Caseinmolekül kombinieren mit Flockungserscheinungen, die ihrerseits durch anorganische Ionen entscheidend beeinflußt werden, weil wir also ein kompliziertes System ineinandergreifender Vorgänge vor uns haben. Dazu kommt, daß die Ionenbindungs- und Flockungsreaktionen von Eiweißkörpern selbst da, wo sicher keine Fermente hereinspielen, recht wenig geklärt sind, soweit es sich um andere als H′ und OH′ handelt - ganz besonders in der Nähe des isoelektrischen Punktes.

Die Labung ist äußerlich ein Flockungsprozeß, wie er an Eiweißkörpern oft und leicht, auch ohne enzymatische Beteiligung, eintritt. Es erhebt sich also die erste Frage: Müssen wir die Mitwirkung eines Fermentes dabei annehmen? Casein ist ein lyophober Eiweißkörper und als solcher bei geringer elektrischer Ladung unlöslich. Dies ist in niedrig konzentrierten Lösungen indifferenter Elektrolyte der Fall zwischen p_H ca. 5—3[1]), also bei einer Reaktion, wie sie im Magen oft anzutreffen ist. In diesem Fall flockt Casein ohne Fermentbeteiligung. Solche Gerinnung nur durch Einstellung entsprechender Acidität bewirken die Milchsäurebakterien der in treffender Synonymie sog. „dicken" oder „sauren" Milch. Bei der *typischen* Magenlabung liegt das aber anders: Ihr p_H-Optimum ist 6—7[1]). Nun wird die Reaktion ([H]), maximaler Flockung des Caseins durch anorganische und vor allem gewisse organische Elektrolyte sehr stark verschoben; das angegebene p_H-Optimum beweist also einen fermentativen Eingriff bei der Labung noch nicht. Michaelis[1]) hat aber gezeigt, daß es sich nicht um eine einfache Verschiebung des Fällungsoptimums mehr auf den Neutralpunkt zu handelt: Beobachtet man nämlich das Verhalten einer Caseinlabmischung (Pepsin Grübler) bei variierter [H], so findet man gleichzeitig zwei getrennte Flokkungsoptima, ein isoelektrisches (sog. „Säurefällung") bei $p_H < 5$, und eben das Laboptimum bei p_H 6—7. Ferner kann man durch Wärme oder Alkalibehandlung jedem Magenpräparat seine labende Fähigkeit nehmen. Und schließlich wird durch abgegossene Molke wieder neues Casein zur Gerinnung gebracht. Diese Tatsachen machen Enzymbeteiligung bei der Labung sehr wahrscheinlich.

Die Sonderung des fermentativen vom Flockungsprozeß.

Die Trennung der fermentativen Vorbereitung (Paracaseinbildung) vom eigentlichen Flockungsprozeß bringt weitere Beweise dafür, daß ein enzymatischer Vorgang im Gesamtkomplex der Erscheinungen steckt. Man hat beobachtet, daß Casein und Lab bei Ca-Mangel nicht gerinnt, ebensowenig entkalkte Milch, paralysiert man dann das labende Prinzip — etwa durch Hemmungskörper — und setzt $CaCl_2$ hinzu, tritt augenblicklich Gerinnung ein[2]). Das Ca ist also nur für die Fällung unentbehrlich; dagegen findet der Caseinumbau auch in seiner Abwesenheit statt. Dieser Umbau scheint ein Abbau zu sein. Van Dam konnte nämlich an verschiedenartig vorbehandeltem präpariertem Lab verschiedener Herkunft und Tierart zeigen, daß die Geschwindigkeit des Caseinabbaus bei p_H = ca. 5 und der Caseingerinnung in Milch (also p_H wohl 7—5) im allgemeinen genau parallel geht[3]). Bei einer bestimmten Art der Vorbehand-

[1]) Michaelis, L. u. A. Mendelssohn: Wirkungsbedingungen des Labfermentes. Biochem. Zeitschr. Bd. 58, S. 365. 1913.

[2]) Fuld, F. u. K. Spiro: Über die labende und labhemmende Funktion des Blutes. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 31, S. 132. 1900. — Arthus, M. u. Pagès: Recherches sur l'act. du lab et la coag. du lait. Arch. de physiol. (5) Bd. 2, S. 330 u. 540. 1890

[3]) Dam, W. van: Über die Verdauung des Caseins durch Pepsin usw. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 79, S. 247. 1912; vgl. auch Bd. 86, S. 77. 1913.

lung auftretende Labungshemmungen bei erhaltener Verdauungskraft konnten durch einfache Reinigung des Labpräparates beseitigt werden und wurden infolgedessen auf gerinnungshemmende Verunreinigungen der Fermentlösung bezogen[1]). Man kann also mit gewisser Berechtigung annehmen, daß bei der Labung der kolloidchemischen Paracaseinfällung ein *fermentativer* Umbau, wahrscheinlich Abbau des Caseinmoleküls zu Paracasein, vorausgeht.

Chymosin, Parachymosin und Pepsin.

Die Frage, welches Ferment das labende Prinzip darstellt, hat zu einer Fülle von Arbeiten geführt, die, zum Teil dem früheren Stande des Wissens entsprechend, eine recht unzulängliche Methodik zeigten und kein klares Ergebnis gehabt haben. Da die Labung ein Vorgang ist, der äußerlich eindrucksvoll von der sonstigen Magenproteolyse abweicht, hat man zunächst dafür auch ein besonderes Ferment postuliert, eben das „Labferment". Dann ergab sich, daß dies Labferment bei neugeborenen (besonders Saugkälbern) und ausgewachsenen Tieren (Mensch, Schwein, Hund) ganz verschiedene Empfindlichkeit gegenüber OH' hat: Durch dieselbe Alkalikonzentration wird das Lab der Erwachsenen etwa 1000 mal so schnell zerstört wie das des Saugkalbes[2]). Dies führte zur Unterscheidung des Kälberlabs als Chymosin von Parachymosin der erwachsenen Tiere.

Diese Situation bekam ein anderes Gesicht, als man erkannte, daß die Fähigkeit zur Labung gar nicht eine spezifische Eigenschaft des Magensaftes sei, sondern, soweit untersucht, allen Proteasen unter geeigneten Bedingungen zukommt, selbst denen von Pflanzen, bei denen eine besondere biologische Bedeutung des Prozesses gar nicht einzusehen ist[3]). Diese Tatsache bedeutet zunächst eine gewisse Bestätigung der im letzten Abschnitt ausgesprochenen Ansicht, der Umbau Casein zu Paracasein sei ein Abbau. Ist aber Paracasein eine normale Durchgangsstufe des Caseinabbaus, die immer dann zu eindrucksvoller Fällung führt, wenn sie nicht zu schnell durchschritten wird, so ist das Labferment gar kein eigentliches „Lab"ferment, sondern eine gewöhnliche Protease, und zwar eine solche von geringer Aktivität. Das aber ist im Magen das Pepsin bei p_H 5—7. Die Existenz eines zweiten eiweißspaltenden Fermentes ist also zu beweisen, wenn man Labferment neben Pepsin annehmen will. Dieser Beweis ist besonders von Hammarsten mit viel experimenteller Kunst für das eigentliche Chymosin versucht (s. unten). Wieweit er geglückt ist, ist heute kaum zu übersehen. Er ist es zweifellos nicht bezüglich des Parachymosins. Auch das ist natürlich kein endgültiges Resultat, solange noch keine Aufarbeitung des Magensaftes mit den Willstätterschen Methoden der Fermenttrennung und -reinigung erfolgt ist.

An Präparaten vom Schwein (Parachymosin) haben Arbeiten von Michaelis und Mitarbeitern gezeigt, daß die mit der Labung verbundene Caseinverdauung bei p_H 5—7 gerade so groß bzw. so klein ist, wie sie für ein Pepsin der angewandten Konzentration bei diesem p_H noch sein darf[4]). Bei Versuchen mit Enzymzerstörung durch OH' und Hitze ergab sich eine völlig proportionale

[1]) Dam, W. van: Zur Frage nach der Identität von Pepsin und Chymosin. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 64, S. 316. 1910.

[2]) Hammarsten, O.: Studien über Chymosin und Pepsin, VIII. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 121, S. 261. 1922. — Hammerstein, O.: Studien über Chymosin und Pepsin, IX. Ebenda Bd. 130, S. 55. 1923.

[3]) Cohnheim, O.: Zitiert auf S. 957.

[4]) Michaelis, L. u. A. Mendelssohn: Wirkungsbedingungen des Pepsins. Biochem. Zeitschr. Bd. 65, S. 1. 1914.

Verminderung der peptischen und labenden Wirksamkeit[1]). Das Parachymosin ist also heute, wie auch der Vorkämpfer des Labfermentes, HAMMARSTEN, zugibt, vom Pepsin nicht zu unterscheiden[2]).

Hierin würde implicite liegen, daß es sich mit dem Chymosin anders verhält: Chymosin und Parachymosin sollen ja doch verschieden sein (vgl. S. 960), z. B. in ihrer Resistenz gegen Alkali. Es ist aber zweifelhaft, ob dieser Unterschied sehr hoch zu bewerten ist, da man durch Erwärmen in saurer Lösung dem Chymosin die Alkaliempfindlichkeit des Parachymosins verleihen und dann durch Reinigungsmaßnahmen ursprüngliches Chymosin zurückgewinnen kann[3]). Der Unterschied dieser beiden Fermente ist von VAN DAM darum auf Begleitstoffe bezogen worden, von denen entweder das Chymosin vor OH' geschützt oder das Parachymosin dafür sensibilisiert wird. Der Unterschied von Chymosin und Parachymosin soll ein solcher des Systems, nicht des eigentlichen Fermentes sein.

Nun zeigen Kalbsmagenpräparate aber ferner bei p_H 5—7 eine wesentlich höhere proteolytische und labende Wirksamkeit im Verhältnis zur Proteolyse bei p_H 1—2 als Parachymosin-Pepsinpräparate[4]), d. h. die Proteolyse bei p_H 5—7 (mit der die Labung ja parallel geht, s. S. 959) ist im Kalbsmagen zu groß, als daß sie sich als Wirkung der dort vorhandenen geringen Pepsinmengen deuten ließe. Und dieses Mißverhältnis läßt sich noch außerordentlich steigern, wenn man nach zahlreichen von HAMMARSTEN[5]) angegebenen Methoden daraufhin arbeitet. Man hat so Fermentpräparate von beträchtlicher Labwirkung bei p_H 7—5 erhalten, die praktisch keine Pepsinwirkung bei stark saurer Reaktion mehr zeigen. Dies wäre ein Beweis für die Sonderexistenz eines Chymosins beim Kalbe, wenn es nicht angeblich bisweilen gelungen wäre, aus pepsinunwirksamen Labpräparaten durch primitive Reinigung (Dialyse) peptische Wirksamkeit wiederzugewinnen[6]). Es läßt sich also auch hier ein Begleitkörpereinfluß, der das p_H-Optimum des Pepsins nach dem Neutralpunkt hin verschoben und dadurch eine zweite Protease — Chymosin — nur vorgetäuscht hat, nicht sicher ausschließen. Eine endgültige Feststellung der Natur des labenden Fermentes wird also erst möglich sein, wenn in WILLSTÄTTERS Arbeitsweise nicht nur eine Trennung der labenden und Pepsinwirksamkeit, sondern auch eine fortschreitende kontrollierte Reinigung beider Fermente erreicht ist. Dann kann man sehen, wie dabei die beiden von HAMMARSTEN isolierten „Stoffe" ähnlicher oder immer unähnlicher werden.

Bedeutung der Labung.

Da die Existenzfrage des Labfermentes so unklar ist, haben auch teleologische Erwägungen die Stellungnahme beeinflußt[7]). Man hat gegen die Sonderexistenz eines Labfermentes die Tatsache angeführt, daß die Labung für die Caseinverdauung ohne Vorteil sei. Gelabte Milch solle nicht besser, eher etwas langsamer verdaut werden als ungelabte [vgl. darüber z. B. NAGELS Handb.[7])].

[1]) MICHAELIS, L. u. M. ROTHSTEIN: Die Zerstörung von Lab und Pepsin durch Alkali. Biochem. Zeitschr. Bd. 105, S. 60. 1920.

[2]) HAMMARSTEN, O.: Studien über Chymosin und Pepsin, IX. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 130, S. 55. 1923.

[3]) DAM, W. VAN: Zitiert auf S. 959 u. 960.

[4]) DAM, W. VAN: Zitiert auf S. 959 u. 960.

[5]) HAMMARSTEN, O.: Über die Darstellung von pepsinarmen oder pepsinfreien Chymosinlösungen. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 74, S. 142. 1911. — HAMMARSTEN, O.: Studien über Chymosin und Pepsin, II. Ebenda Bd. 94, S. 104. 1915. — HAMMARSTEN, O.: Studien über Chymosin und Pepsin, VI, VII. Ebenda Bd. 108, S. 243. 1919; Bd. 211, S. 240. 1922.

[6]) PEKELHARING, C. A.: Zitiert auf S. 946.

[7]) COHNHEIM, O.: Zitiert auf S. 953.

Diese Argumentation läßt sich aber kaum aufrechterhalten. Die Labung ist zweifellos für die Verdauung günstig. Die Verweildauer des Käses im Magen ist größer als die von Milch. Den Magenfermenten bleibt damit eine größere Einwirkungszeit, und vor allem wird durch den raschen Abtransport der Molke eine nachteilige Verdünnung des Magensaftes vermieden[1]). Es sind gelegentlich Zweifel ausgesprochen worden, daß eine ausgiebige Caseinverdauung im Magen nötig sei, da Casein durch Trypsin so ausgezeichnet angreifbar ist[2]). Dieser Schluß ist aber nicht bindend, solange wir nicht wissen, ob der an sich so rasch verlaufende Caseinabbau auch durch Trypsin allein quantitativ zu Peptiden, also erepsinspaltbaren Endprodukten führt (s. dazu S. 955), oder ob dieses Resultat nur durch ein Nacheinander von Pepsin- und Trypsinwirkung erreicht wird. Außerdem aber hat die Labung einen zweifellosen Nutzen für die Fettverdauung. Das Paracaseingerinnsel schließt fast die gesamte Butter der Milch ein und gibt somit der Magenlipase ausgiebig Gelegenheit zum Einwirken[3]). Dies scheint deswegen von Belang, weil mindestens beim menschlichen Säugling der Mageninhalt das für Magenlipase günstigste p_H = ca. 5 hat (im Gegensatz zum Erwachsenen) und ferner diese sauere Reaktion sich im Darm bis zur Ileocöcalklappe nur bis etwa p_H 7 abstumpft[3]). Es herrscht also im Säuglingsdarm *nie* die für Pankreaslipase optimale alkalische Reaktion, woraus eine höhere verdauungsphysiologische Bedeutung der Magenlipase hervorgeht.

Wirkungsbedingungen.

Die Bedingungen der Labung sind schon bei der Frage nach dem Labferment ziemlich eingehend besprochen. Sie sollen noch einmal kurz zusammengefaßt und stellenweise etwas ergänzt werden.

p_H-*Optimum*: Das p_H-Optimum liegt bei p_H 6—7[4]).

Salze: Typische Labung findet nur bei Anwesenheit genügender Ca-Konzentrationen statt; ähnlich wirkt Ba; Mg und Sr geben einen lockeren Niederschlag[5, 6]). Sind ausschließlich Alkalisalze in der Lösung vorhanden, bleibt die Gerinnung aus. Alkalisalze (besonders NH_3) in höherer Konzentration hemmen auch die Erdalkaligerinnung. Daß alle Ca-fällenden Salze (z. B. Oxalate, Sulfate) in höheren Konzentrationen die Labung stören, ist selbstverständlich. In niedrigen Konzentrationen begünstigen sie dagegen gerade die Paracaseinfällung, vielleicht weil die entstehenden, unlöslichen Ca-Salze bei ihrer Flockung das Paracasein mitreißen (vgl. dazu S. Marni[5])].

Die besondere Wirksamkeit des Ca beruht nicht auf einer Säuerung durch zugesetztes $CaCl_2$, auf deren beträchtliches Ausmaß zuerst van Dam[7]) hingewiesen hat. Diese Säuerung kommt nämlich auf folgende Weise zustande: Die Reaktion der Milch ist bestimmt vor allem durch ihren Gehalt an sekundärem und primärem Phosphat. $CaCl_2$ reagiert nun mit dem sekundären Phosphat zu unlöslichem $Ca_3(PO_4)_2$, und in Lösung bleibt nur primäres Phosphat und Alkalichlorid, wodurch ein p_H von etwa 5 eintritt. Dies läßt sich aber durch Verwendung von acetatgepufferter Milch oder Caseinlösung vermeiden; trotzdem bleibt

[1]) Tobler, L.: Verdauung der Milch im Magen. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 1, S. 495.

[2]) Freudenberg, E.: Der Verdauungsvorgang bei natürlicher und künstlicher Ernährung usw. Würzburger Abh. a. d. Gesamtgeb. d. prakt. Med. Bd. 21, S. 77.

[3]) Vgl. Behrendt, H.: Über das Zustandekommen der aktiven Magenacidität beim natürlich ernährten Säugling. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 106, S. 115. 1923.

[4]) Michaelis, L. u. A. Mendelssohn: Zitiert auf S. 960.

[5]) Dam, W. van: Zitiert auf S. 959 u. 960.

[6]) Marni, S.: Labferment I—III. Biochem. Zeitschr. Bd. 173, S. 363, 371 u. 381. 1926.

[7]) Dam, W. van: Zitiert auf S. 959 u. 960.

die Ca-Wirkung erhalten [Michaelis, Rona[1])]. Ca wirkt in erster Linie auf die *Fällung* des Paracaseins (vgl. S. 959), doch haben Rona und Gabbe[1]) auch eine Beeinflussung der Paracaseinbildung wahrscheinlich gemacht. Diesen fermentativen Teil des Prozesses scheinen Ca-Salze in kleiner Konzentration zu fördern, in größerer zu hemmen.

Organische Stoffe: Hemmungs- und Schutzstoffe spielen in der Diskussion über die Identität von Chymosin, Parachymosin und Pepsin eine Rolle. Sie sind nicht näher definiert. Dagegen kann die Labung durch definierte Kolloide, z. B. Serumeiweißkörper, paralysiert werden[2]). Es dürfte sich hierbei um eine Schutzkolloidwirkung der Serumproteine auf das entstehende Paracasein handeln. Die Annahme eines solchen Mechanismus könnte auch den schlagartigen Eintritt der normalen Labgerinnung erklären: Das genuine Casein könnte nämlich als Schutzkolloid für das entstehende Paracasein wirken, bis es selbst ganz oder fast ganz verwandelt ist. In diesem Moment erfolgt die Erstarrung der Milch.

Temperatur: Die Labungsgeschwindigkeit steigt mit der Temperatur [bei 0° tritt eine sichtbare Gerinnung überhaupt nicht ein, obwohl vorbereitende Stadien auch hier durchlaufen werden[3])], solange das Ferment nicht geschädigt wird. Dies tritt für Chymosin bei schwach saurer Reaktion (p_H 7—5) bei ca. 40° ein, für Parachymosin, besonders bei Annäherung an den Neutralpunkt, schon bei niedrigerer Temperatur [25—30°[4])].

Nachtrag über Autolyse.

Anschließend, wenn auch nicht streng hierher gehörend, sei das Wesentliche über die Autolyse berichtet[5]). Nach dem Tode erfahren die Organe durch autochthone Zellfermente eine Selbstzersetzung [Autodigestion, Autolyse[6])], wobei alle organischen Bestandteile einen Abbau erfahren. Besonders eingehend sind Spaltungsvorgänge bei Eiweißkörpern untersucht worden, da sie Aufklärung über den in vivo ablaufenden intermediären Eiweißstoffwechsel versprachen. Bei der Autolyse hat man die der regulierenden Kontrolle der aufeinander abgestimmten Einzelvorgängen entzogene, ungeordnete Fermenttätigkeit vor sich, die bei geeigneter Versuchsanordnung Rückschlüsse auf den physiologischen Vorgang gestattet. Über die Verteilung der während der Autolyse entstehenden stickstoffhaltigen Spaltprodukte sei ein Beispiel, das die Autolyse der Leber betrifft, in folgender Tabelle gegeben[7]):

P_H 3,9	Anfangswert		Nach 3 Stunden		Nach 6 Stunden		Nach 26 Stunden	
	mg	%[8])	mg	%[8])	mg	%[8])	mg	%[8])
Gesamt Rest-N . .	0,85	7,0	3,30	27,5	4,71	38,6	6,91	56,6
Amino-N	0,195	1,6	0,62	5,1	1,19	9,8	1,20	9,8
NH_3-N	0,10	ca. 1	0,3	2,5	—	—	0,50	4,0
Harnstoff-N . . .	0,10	ca. 1	0,105	ca. 1	—	—	0,125	ca. 1

[1]) Rona, P. u. E. Gabbe: Über die Wirkung des Calciums auf die Labgerinnung der Milch. Biochem. Zeitschr. Bd. 134, S. 39.

[2]) Gerber, C. u. A. Berg: Act. retard. des album du lait sur la coag. etc. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 64, S. 143; Bd. 65, S. 180. 1908.

[3]) Laqueur, E.: Wirkung des Labfermentes. Sammelref. Biochem. Zentralbl. Bd. 4, S. 334.

[4]) Dam, W. van: Zitiert auf S. 959 u. 960.

[5]) Ausführliche Darstellung in W. Lipschitz: All. Stoffw. d. Zelle. Handb. d. Bioch. 2. Aufl. Bd. 2, B. Jena 1925. — B. Oppenheimer: Die Fermente. S. 1037. 5. Aufl. Leipzig 1925.

[6]) Salkowski, E.: Üb. Autodigest. der Organe. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 17. Suppl.-Band 79. 1891. — M. Jacoby: Üb. d. Ferm. Eiweißsp. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 30, S. 149. 1900. — Hofm. Beitr. Bd. 3, S. 446. 1903.

[7]) Rona und Mislowitzer: Unters. üb. Autolyse. Bd. 140, S. 517. 1923; Bd. 146, S. 1 und 26. 1924.

[8]) % vom Gesamt-N.

Im einzelnen werden diese Verhältnisse je nach Organ[1]) und Bedingungen der Autolyse variieren. Die Ammoniakbildung ist sehr beschränkt. Zwischen Spaltprodukten und den höheren Eiweißstufen stellt sich ein Gleichgewicht ein[2]). So konnten Rona und Mislowitzer[3]) bei der Autolyse der Leber nur etwa 50% Spaltung erhalten. Entfernt man jedoch die Spaltprodukte durch Dialyse, so verschiebt sich das Gleichgewicht zugunsten der Spaltung, die fast vollständig wird.

Die Autolyse wird durch eine Säuerung des betreffenden Organs bzw. Organbreies eingeleitet, die durch die nach dem Tode entstehenden oder freigewordenen Säuren bedingt ist, vor allem durch die Phosphorsäure, während die Milchsäure und andere Fettsäuren nur von geringerer Bedeutung sind[4]). Die Wasserstoffionenkonzentration steigt dabei auf P_H ca. 6. Das Optimum der autolytischen Fermentwirkung liegt bei ca. P_H 4; wir haben es also hier mit einem der Pepsingruppe zugehörigen Ferment zu tun, einer Peptidase. Für die Annahme, daß bei der Autolyse der Leber noch andere eiweißspaltende Fermentarten wirksam sind, ergaben sich keine Anhaltspunkte, doch sprechen Beobachtungen dafür, daß bei anderen Autolysen oft ein Fermentgemisch von Peptidasen, Tryptasen und Ereptasen zur Wirkung gelangt[5]). In der Tatsache, daß das Optimum des Gewebsfermentes (oder der Gewebsfermente) von der in den Zellen und Geweben herrschenden P_H so verschieden ist, können wir einen wichtigen Regulationsmechanismus der intracellulären fermentativen Vorgänge (sowohl der abbauenden wie der synthetischen) erblicken.

[1]) Vgl. vor allem die Verhältnisse beim Muskeleiweiß. Chen, K. K., W. Meck und H. C. Bradley: Stud. on autolysis. XII. Journ of biol. chem. Bd. 61, S. 807. 1924.

[2]) Vgl. u. a. Fr. de Bruyne: Contr. à l'ét. bioch. des tissus norm. et néopl. Journ. de phys. path. Bd. 22, Nr. 4, S. 815, 849, 881. 1924.

[3]) Rona und Mislowitzer: Zitiert auf S. 963.

[4]) Sevringhaus, E. H., Koehler, Bradley: Stud. in autol. IX. Journ. of biol. chem. Bd. 57, S. 163. 1923. — Sevringhaus, E. H.: Postmort. acidity. Journ. of biol. chem. Bd. 57, S. 181, 191. 1923. — Rona, P., Mislowitzer, Seidenberg: Autolyse III. Biochem. Zeitschr. Bd. 146, S. 26. 1924.

[5]) Vgl. hierzu K. G. Dernby: Stud. on autolys. of anim. tissues. Journ. of biol. chem. Bd. 35, S. 179. 1918; Stud. üb. prot. Exc. d. Hefe. Biol. Zeitschr. Bd. 81, S. 107. 1917. — Hedin, S. G.: Invest. of prot. enz. Journ. of phys. Bd. 30. S. 155; Prot. Enz. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 122, S. 307, Bd. 125, S. 289. — Rona, P. u. Mislowitzer: Zitiert in Fußnote 3. — Willstätter, R. u. W. Grassmann: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 153, S. 250. 1926.

Die Wirkungen der Mikroorganismen im Verdauungstraktus.

Einfluß der Mikroorganismen auf die Vorgänge im Verdauungstraktus bei Herbivoren.

Von

A. Scheunert und M. Schieblich

Leipzig.

Mit 4 Abbildungen.

Zusammenfassende Darstellungen.

Ellenberger, W.: Handbuch der vergleichenden Physiologie der Haustiere. Bd. I. Berlin: Parey 1890. — Biedermann, W.: Die Aufnahme, Verarbeitung und Assimilation der Nahrung. Wintersteins Handb. d. vergl. Physiol. Bd. II, S. 1. Jena: Gustav Fischer 1911. — Scheunert, A.: Vergleichende Biochemie der Verdauung, Verdauung der Wirbeltiere. Oppenheimers Handb. d. Biochem. II. Aufl., Bd. V, S. 56ff. Jena: Gustav Fischer 1924.

I. Bakterielle Vorgänge im Magen.

A. Einleitung.

Die im Gefolge der Nahrungsaufnahme in den Magen eintretenden Bissen enthalten stets auch Bakterien. Die Bakterien selbst können 1. in der Nahrung enthalten sein, 2. aus der Luft, 3. aus der Mundhöhle stammen. Der Gehalt der Nahrung an Bakterien ist selbstverständlich sehr verschieden und vor allem von der Art der Nahrung und ihrer Zubereitung sowie der Art ihrer Aufnahme abhängig. Die naturgemäße gekochte Nahrung des Menschen ist keimarm, ja kann sogar steril sein. Sobald aber ungekochte, rohe und länger aufbewahrte Nahrung aufgenommen wird, sind Menge und Artenreichtum der mit ihr eingeführten Bakterien beträchtlich und schwanken in weiten Grenzen. Reich und mannigfaltig ist besonders die Bakterienflora, welche auf rohen, pflanzlichen Nahrungs- und Futtermitteln stets anzutreffen ist [Düggeli[1]), Gruber[2]), Wolff[3]), Wigger[4]) A. Scheunert und M. Schieblich[5, 6])]. Infolgedessen ist die in den Magen gelangende Bakterienflora besonders beim *Pflanzenfresser* außerordentlich umfangreich. Wesentlich für den Bakteriengehalt der Bissen ist weiter die Umgebung und die Art der Nahrungsaufnahme; auch hier sind es wiederum die Tiere, die mit ihrer Nahrung vom Erdboden, aus Futtertrögen oder in anderer, weitestgehender Infektion ausgesetzter Weise Bakterien in reichlichstem Ausmaß

[1]) Düggeli, M.: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 2, Bd. 12, S. 602 u. 605; Bd. 13, S. 56 u. 198. 1904.

[2]) Gruber, Th.: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 2, Bd. 22, S. 402 u. 410. 1909.

[3]) Wolff, A.: Milchwirtschaftl. Zentralbl. Bd. 5, S. 69. 1909.

[4]) Wigger, A.: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 2, Bd. 41, S. 1. 1914.

[5]) Scheunert, A. u. M. Schieblich: Illustr. landwirtschaftl. Zeit. Jg. 43, Nr. 8. 1923.

[6]) Scheunert, A. u. M. Schieblich: Arb. d. Dtsch. Landwirtschafts-Ges. H. 340. 1926.

aufnehmen. Hieraus ergibt sich ganz allgemein, daß die Menge der bei der Nahrungsaufnahme in den Magen gelangenden Bakterien wesentlich von den *Lebensgewohnheiten* abhängt.

Den Anteil, der den *in der Mundhöhle enthaltenen Bakterien* hierbei zuzumessen ist, möchten wir nur sehr gering einschätzen. Die Mundhöhlenflora ist nach Bitter und Gundel[1]) bei Pflanzenfressern (Meerschweinchen, Ziegen) bei Hartfütterung gering, bei Weichfütterung stark vermehrt. Beim Schwein ist sie stets sehr zahlreich und übersteigt bei weitem die selbst bei Menschen mit stark cariösen Zähnen gefundenen Keimzahlen.

Grundlagen für die bakterielle Tätigkeit im Magen.

Wichtig für die Physiologie der Verdauung ist die Frage, ob die in den Magen gelangenden Bakterien daselbst solche Vegetationsbedingungen finden, daß sie sich an den Vorgängen der Magenverdauung beteiligen können.

Für die Beantwortung dieser Frage sind die im Magen unter physiologischen Bedingungen bestehenden chemischen und physiologischen Verhältnisse von Bedeutung, die ihrerseits wieder weitgehend abhängig vom anatomischen Bau und der Auskleidung des Magens mit salzsauren Magensaft produzierender Schleimhaut sind.

Früher hat man lange Zeit angenommen, daß der Aufenthalt im Magen *abtötend* auf die Bakterien einwirke, und schrieb dabei dem Magensaft die entscheidende Rolle zu. Sehr bald wurde aber erwiesen, daß dies nur beschränkt richtig ist, da manche Bakterienarten sich als sehr widerstandsfähig gegen die Berührung mit Magensaft erweisen und die abtötende Wirkung von der Verweildauer der Speisen im Magen abhängig ist [neuere Arbeiten z. B. Inkster u. Roodhouse Gloyne[2]), Hayós[3])]. Die Frage ist jetzt dahin entschieden, daß *dem Magensaft zweifellos bactericide Eigenschaften zukommen*, die an seinen HCl-Gehalt gebunden sein dürften. Alle Autoren stimmen darin überein, daß das Pepsin hierbei keine Rolle spielt. Soli[4]) hat allerdings Beobachtungen veröffentlicht, die genuinem Magensaft eine stärker abtötende Wirkung als einer Pepsin-HCl-Lösung zuschreiben. Auch Gregersen[5]) hat Befunde erhoben, die auf abtötende Wirkung auch anderer bei der Verdauung entstehenden Stoffe hinweisen. Vielleicht sind also die Akten über diese Frage noch nicht endgültig geschlossen. Fest steht jedenfalls, daß die H-Ionenkonzentration bei der Abtötung eine entscheidende Rolle spielt. Dabei ist anzunehmen, daß für jede Bakterienart eine bestimmte Höhe nötig ist, die schädigend wirkt [Scheer[6])], und daß auch die Dauer der Einwirkung von Wichtigkeit ist. Da nach den folgenden Schilderungen es von Fall zu Fall gar nicht zu überblicken ist, ob und wie lange Mageninhaltsteile mit Magensaft in Berührung bleiben und welche Acidität in ihnen herrscht, kann man von vornherein über den Umfang der Abtötung, die die mit der Nahrung aufgenommenen Bakterien im Magen erleiden, nichts aussagen.

Am einfachsten lassen sich Mechanik und Chemismus der Magenverdauung beim Menschen und den Carnivoren überblicken, deren Magen einhöhlig und durchweg mit drüsenführender Schleimhaut ausgekleidet ist. Diese selbst produziert, wie an anderer Stelle dieses Werkes ausführlich dargetan wird, in ihrem größten Teil echten, HCl-haltigen Magensaft. Nach den Untersuchungen von Ellenberger[7]), Grützner[8]) und Scheunert[9, 10]) lagern sich die bei der Nahrungs-

[1]) Bitter u. Gundel: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrank. Abt. 1. Bd. 96, S. 343. 1925.
[2]) Inkster, J. u. S. Roodhouse Gloyne: Brit. med. journ. Nr. 3181, S. 1024. 1921.
[3]) Hayós, K.: Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 3, S. 453. 1922.
[4]) Soli, U.: Pediatria Bd. 29, S. 97. 1921.
[5]) Gregersen, J. P.: Hospitalstidende Bd. 8, S. 849. 1915.
[6]) Scheer, K.: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 33, 1. Teil, S. 36. 1921.
[7]) Ellenberger, W.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 114, S. 93. 1906.
[8]) Grützner, P.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 106, S. 463. 1905.
[9]) Scheunert, A.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 169, S. 201. 1917. (Dort ältere Literatur.)
[10]) Scheunert, A. u. F. Kiok: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 193, S. 16. 1921.

aufnahme in den Magen gelangenden Bissen abhängig von rein physikalischen Bedingungen an- und übereinander und behalten die bei der Anfüllung eingenommene Lage im größten Teil des Magens und während des größten Teils des Verlaufs der Magenverdauung bei. Es findet also *keine Durchmischung* statt, und zwar mangels energischer Magenbewegungen zum mindesten in dem Teil des Magens, der mit salzsauren Magensaft produzierender Fundusdrüsenschleimhaut ausgekleidet ist und nach der modernen Nomenklatur des menschlichen Magens etwa Fornix, Corpus und dem proximalen Teil des Vestibulum pyloricum entspricht. Der restliche pylorusseitige, insbesondere dem Canalis pylori entsprechende Teil der Magenwand ist bekanntlich während der Verdauung Sitz energischer Peristaltik und Kontraktionen, der dort befindliche Inhalt somit einer Durchmischung ausgesetzt. Infolge der Nichtdurchmischung im Magencorpus bleibt also dort der Inhalt ungestört liegen. In ihm herrschen zunächst dieselben chemischen Verhältnisse, wie sie bei der Vermischung der Nahrung mit Speichel erhalten wurden, also auch eine je nach der ursprünglichen Reaktion der Nahrung, ihrem Basen- und Säurebindungsvermögen und der Reaktion des Speichels in der Nähe des Neutralpunkts liegende Reaktion. Diese ist aber für die Entwicklung bakteriellen Lebens günstig. Eine Beeinträchtigung desselben kann nur durch die HCl des Magensaftes erfolgen, die von allen Seiten oberflächlich auf diesen Teil des Mageninhaltes ergossen wird. Das Eindringen des salzsauren Magensaftes in den Inhalt erfolgt aber, wie schon Ellenberger und Hofmeister[1]) richtig erkannten, Grützner[2]) an mit Lackmus gefärbten Versuchsmahlzeiten und London[3]) am Fistelhund zeigten, nur ganz allmählich, so daß Stunden vergehen können, bis im Innern des Mageninhaltes H-Ionenkonzentrationen erreicht werden, die schädigend oder abtötend auf die Bakterien einwirken können. Verzögernd auf das Eindringen des Magensaftes wirkt weiter noch die periphere Abverdauung des Inhalts, die darauf beruht, daß die oberflächlichen Schichten durch den Magensaft verdünnt und ihre Eiweißkörper peptonisiert werden. Die leichte, an diesem Teil der Magenwand ablaufende Peristaltik, vereint mit dem Magentonus, befördern aber diese verflüssigten Anteile, die naturgemäß einen großen Teil des Magensaftes enthalten müssen, entsprechend den Gesetzen des Flüssigkeitstransports zwischen Inhaltsoberfläche und Schleimhaut pyloruswärts. Sie verdünnen den Inhalt des Pylorusteils und leisten dadurch der dort infolge der energischen Peristaltik der Magenwand möglichen Durchmischung Vorschub. Diese Betrachtung zeigt also, daß *im Innern des fundal gelegenen Mageninhaltes längere Zeit* günstige Vegetationsbedingungen für Bakterien ebenso herrschen müssen wie für den Stärkeabbau durch die menschliche Speicheldiastase. Die *Bedeutung der Nichtdurchmischung des Mageninhalts* liegt darin, daß *sie allein* die Entwicklung bakterieller Vorgänge ebenso wie die der Kohlenhydratverdauung durch Speicheldiastase beim Menschen und die Tätigkeit säureempfindlicher diastatischer und proteolytischer Nahrungsfermente ermöglicht. Würde nämlich eine Durchmischung auch im fundalen Teile des Magens erfolgen, so würde mit aller Wahrscheinlichkeit ein rascher Anstieg der H-Ionenkonzentration erfolgen, der sowohl bakterielles Leben als die genannten Fermentwirkungen schädigen oder vernichten würde. Hierauf deuten z. B. auch die Untersuchungen von Abderhalden und Wertheimer[4])

[1]) Ellenberger, W. u. Hofmeister: Zahlreiche Arbeiten im Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 7. 1881 bis Bd. 12. 1886. Zusammenfass. ebenda Bd. 13, S. 332.

[2]) Grützner: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 106, S. 463. 1905.

[3]) London, E. S.: Oppenheimers Handb. d. Biochem. 1. Aufl., Bd. III, 1, S. 56ff. 1909, u. Erg.-Bd. S. 405. 1913.

[4]) Abderhalden, E. u. E. Wertheimer: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 194, S. 168. 1922.

hin, bei denen durch Herumjagen der Versuchstiere (Meerschweinchen) Durchmischung im Magen und eine Herabsetzung der Kohlenhydratverdauung erzielt wurde.

Nach dem Vorangehenden ist aber weiter klar, daß sich die Vorgänge der Mundverdauung im Magen um so länger und umfangreicher werden fortsetzen können, je geringer die Zufuhr von salzsaurem Magensaft ist. Dies ist zunächst bei Mensch und Hund unter pathologischen Verhältnissen bedeutungsvoll, ist aber vor allem entscheidend für die Magenverdauung derjenigen Tiere, deren kardiaseitiger Magenteil nicht mit Fundusdrüsenschleimhaut ausgestattet ist. Diese Tiere besitzen zum Teil, wie das Schwein, kardiaseits große Kardiadrüsenschleimhautzonen oder, wie die Einhufer und zahlreiche Nager (Ratte, Maus), außerdem noch cutane Schleimhautzonen, die überhaupt keine Drüsen führen. In diese kardiaseitigen Magenteile dringt salzsaurer Magensaft überhaupt nicht oder erst nach vielen Stunden während der Verdauung ein. Bakterielle Vorgänge können sich also dort gut entwickeln. Man spricht infolgedessen mit Recht bei den einhöhligen Mägen, die ausgedehnte cutane Schleimhautregionen besitzen, also insbesondere beim Pferd, von *Vormagenabteilungen*. Sind solche Vormagenabteilungen direkt von der Drüsenmagenabteilung abgeschnürt und bilden so gewissermaßen selbständige, nur durch relativ enge Öffnungen mit den übrigen Magenabteilungen kommunizierende Säcke, so gelangt man zum Typus des mehrhöhligen Magens, wie ihn in einfachster Weise der Hamster, in kompliziertester Form die Wiederkäuer besitzen. In solchen Vormägen, in die also überhaupt kein Magensaft ergossen wird, dominieren naturgemäß bakterielle Prozesse.

Zusammenfassend sehen wir somit, von den einfachsten zu den kompliziertesten Magenformen fortschreitend, abhängig vom anatomischen und histologischen Bau und der Art der naturgemäßen Nahrung, eine in ihrem Umfange wachsende Beteiligung der Bakterien am Vorgange der Magenverdauung.

Nach der oben gegebenen Einleitung liegen die einfachsten Verhältnisse beim *Hund* und *Menschen* vor. Ausführliches wird hierüber an anderer Stelle berichtet. Hier genügt es, darauf hinzuweisen, daß nach den einleitenden Darlegungen ganz zweifellos Bakterien im Magen im Innern des Inhalts auch unter physiologischen Verhältnissen günstige Entwicklungsbedingungen finden können. Es kommt infolgedessen auch regelmäßig zur Entstehung bakterieller Vorgänge, die aber unter physiologischen Verhältnissen nur wenig umfangreich sind und deshalb für den normalen Ablauf der Verdauung keine Bedeutung besitzen.

B. Tiere mit einhöhligem Magen.

1. Pferd.

Von den Pflanzenfressern mit einhöhligem Magen ist die Verdauung des *Pferdes* am eingehendsten untersucht. Deshalb sei dieses Tier hier vorangestellt.

Die Besonderheiten des Pferdemagens beruhen darin, daß ein großer kardiaseitiger Teil des Magens blindsackartig ausgebuchtet und mit cutaner Schleimhaut ausgekleidet ist. An diese Zone, die als eine Vormagenabteilung aufzufassen ist, schließt sich zunächst eine schmale nach der kleinen Kurvatur zu sich verbreiternde Kardiadrüsenzone an, die an der kleinen Kurvatur direkt in die Pylorusdrüsenzone übergeht. Die Fundusdrüsenzone ist somit beiderseits der großen Kurvatur gelegen und kardiaseitig von der Kardiadrüsenzone, pylorusseitig von der Pylorusdrüsenzone begrenzt.

Infolge dieser Schleimhautausstattung kommen die bei der Anfüllung des Magens in die Vormagenabteilung, in die Nähe der kleinen Kurvatur und in den Pylorusteil des Magens zu liegen kommenden Inhaltsteile überhaupt nicht mit Magensaft produzierender Schleimhaut in Berührung. Es ist klar, daß der Ablauf

der Magenverdauung hierdurch ganz wesentlich beeinflußt werden muß. Durch zahlreiche Arbeiten Ellenbergers und seiner Schule sind die bei der Magenverdauung des Pferdes ablaufenden Vorgänge aufgeklärt worden. Für die in diesem Abschnitt abzuhandelnden Fragen ist von den dabei gewonnenen Ergebnissen wichtig, daß der alkalische Pferdespeichel zu einer im Anfang der Verdauung deutlich alkalischen Reaktion der neu in den Magen hineingelangenden Futtermassen führt, die der Entwicklung bakteriellen Lebens durchaus günstig ist.

Abb. 188. Pferdemagen (schematisch). Weiß: Vormagenabt. mit cutaner Schleimhaut; schraffiert: Kardiadrüsenzone; punktiert: Fundusdrüsenzone; schwarz: Pylorusdrüsenzone.

a) Bakterienflora des Pferdemagens.

Im Magen des Pferdes findet sich stets eine reichliche Bakterienflora.

Huber[1]) fand von Aerobiern Bact. vulgare, Micrococcus pyogenes aureus und albus, Bact. lactis aerogenes, Bac. subtilis, Micrococcus candicans, Sarcina luteola, Bac. aquatilis communis, Bact. fulvum, Bact. punctatum, Bac. megatherium, Actinomyces und vereinzelt andere Stämme. Colibakterien fand Huber nur einmal reichlich, zweimal vereinzelt, sonst aber gar nicht. Anaerobe Keime isolierte Huber ebenfalls in geringer Anzahl; in zwei Fällen vermutet er, Bac. putrificus Bienstock gefunden zu haben. Genaueren Einblick in die Mitwirkung und die Rolle, die diese zahlreichen verschiedenartigen Keime für die Verdauung im Pferdemagen spielen können, bieten nur solche Untersuchungen, bei denen die Bakterienflora in den einzelnen Abschnitten des Pferdemagens und in verschiedenen Zeiten nach der Nahrungsaufnahme studiert wird. Hierüber liegen Untersuchungen aus unserem Laboratorium von A. Hopffe[2]) vor.

Von *aeroben* Bakterien wurden von Hopffe[2]) im Magen des Pferdes regelmäßig sog. Paracolistämme angetroffen, die sich dadurch auszeichneten, daß sie kein Indol und meist kein Gas bildeten, während echtes Bact. coli, von verschwindenden Ausnahmen abgesehen, niemals anzutreffen war. Stets waren auch reichlich *Milchsäurebakterien* zugegen, als deren wichtigste Vertreter Streptococcus acidi lactici, Bact. acidi lactici, Bacterium lactis aerogenes isoliert wurden. Neben diesen regelmäßig vorkommenden Bakterien wurde stets eine zahl- und artenreiche, mit der aufgenommenen Nahrung mehr oder weniger wechselnde Flora angetroffen, in der Vertreter der Erdbacillengruppe die erste Stelle einnahmen, und von denen wieder Bac. vulgatus, mycoides, subtilis, mesentericus, megatherium, butyricus und pseudotetani besonders hervortraten. Außerdem fanden sich noch Bact. vulgare, zahlreiche verflüssigende Micrococcen, Fluorescenten, Streptococcen, Sarcinen, Actinomyceten, Hefen, Schimmelpilze u. a. m.

Ganz besonderen Wert legte Hopffe bei ihren Untersuchungen auf die Auffindung von anaeroben Keimen, und von diesen wieder auf die Erreger der *Eiweißfäulnis*. Es gelang ihr in der Tat stets, typische anaerobe Eiweißfäulniserreger der Putrificusgruppe zu isolieren. Gleichzeitig wurden bei diesen Untersuchungen auch der aerob wachsende, eiweißfäulniserregende Bac. coprogenes und eine größere Zahl von anaeroben Proteolyten aufgefunden, die die Fähigkeit besaßen, Eiweiß ohne stinkende Fäulnis mehr oder weniger weit abzubauen. Bemerkenswert ist ferner, daß im Magen des Pferdes auch stets *Buttersäurebacillen* vorkommen und zwar Bac. amylobacter van Tieghem und auch Bacillen, die dem Formenkreise des Bac. phlegmonis emphysematosae angehören.

Die *Verteilung dieser Bakterien* auf den Mageninhalt ist nun keineswegs eine gleichmäßige. Je weiter pyloruswärts man untersucht, um so weniger Bakterien trifft man infolge der zunehmenden Salzsäurekonzentration an, und es läßt sich hierbei wieder ein deutlicher Unterschied zwischen saure und alkalische Reaktion liebenden Bakterien erkennen. Während in der Vormagenabteilung Milchsäurebakterien und eiweißfäulniserregende Bakterien in reicher Menge nebeneinander angetroffen werden, treten die typischen Eiweißfäulniserreger

[1]) Huber, E.: Inaug.-Dissert. Leipzig 1910.
[2]) Hopffe, A.: Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere Bd. 14, S. 307. 1913.

in der Fundusabteilung weit zurück. Außer dem Bac. coprogenes konnten dort keine Fäulniserreger festgestellt werden. Die Milchsäurebakterien hingegen finden hier noch derart günstige Bedingungen, daß sie selbst in den oberflächlichsten Schichten noch reichlich anzutreffen sind. Auffällig war der Befund, daß dann im Inhalt der Pylorusabteilung die Milchsäurebakterien überhaupt völlig verschwanden, wohingegen dort noch stets in den oberflächlichen Schichten allerdings sehr wenig Bakterien nachgewiesen werden konnten, die Eiweiß ohne stinkende Fäulnis weitgehend, zum Teil sogar bis zu Aminosäuren abbauten.

Nach diesen Untersuchungen kann somit kein Zweifel bestehen, daß eine artenreiche Bakterienflora im Pferdemageninhalt angetroffen wird. Es wirft sich nun die Frage auf, ob diese Bakterien sich auch tatsächlich in nennenswertem Umfange an den im Magen ablaufenden Vorgängen beteiligen.

Die Verdauungsvorgänge im Pferdemagen erstrecken sich, wie Ellenberger und Hofmeister gezeigt haben, in erster Linie auf *Kohlenhydrate und Eiweiß*.

b) Kohlenhydratabbau.

Bezüglich der *Kohlenhydratverdauung* wiesen die genannten Forscher nach, daß der Stärkeabbau zu Zucker sogleich nach der Nahrungsaufnahme einsetzt. Sie bewiesen dies dadurch, daß sie die verzuckernde Wirkung des aus dem Mageninhalt ausgepreßten Saftes auf Stärkekleister ermittelten und weiter den bedeutenden Zuckergehalt des Mageninhaltes gegenüber dem geringeren Zuckergehalt des aufgenommenen stärkemehlhaltigen Futters feststellten. Die Verdauung der Stärke geht danach in der ersten Zeit der Verdauung (1—2 Stunden) am lebhaftesten vor sich und nimmt dann allmählich an Umfang ab. Der bei Haferfütterung, bei der der Wassergehalt des Mageninhaltes zwischen 65 und 70% schwankt, anfänglich etwa 0,2% betragende Zuckergehalt steigt in dieser Zeit bis über 3% an und nimmt dann langsam bis zum Ende der Verdauung ab. Entsprechend der oben geschilderten Schleimhautauskleidung bestehen beträchtliche Unterschiede zwischen dem Zuckergehalt der Vormagenabteilung und dem des übrigen Magens. In der Vormagenabteilung ist der Zuckergehalt am höchsten und wurde z. B. von H. Goldschmidt[1]) im Ellenbergerschen Institut in der 4. bis 7. Verdauungsstunde noch zwischen 1 und 2%, in der 10. bis 12. Verdauungsstunde zwischen 0,5 und 1% gefunden, während er in der Drüsenmagenabteilung zu der gleichen Zeit zwischen 0,6—1,4 bzw. 0,14—0,25% lag. Dementsprechend pflegt auch die stärkeabbauende Fähigkeit im Inhalt in der Vormagenabteilung während der gesamten Verdauung bestehen zu bleiben, während sie in der Drüsenmagenabteilung rascher, etwa nach 5—7 Stunden, verschwindet. Diese Ergebnisse wurden von Scheunert und Schattke[2]) für in der üblichen zeitlichen Mahlzeitfolge nach den Rationssätzen der Militärpferde gefütterte Tiere voll bestätigt. Auch sie fanden, daß die amylolytischen Vorgänge im Mageninhalt niemals völlig unterbrochen wurden, und daß ihre Ausbreitung keine gleichmäßige war. In der rechten pylorusseitigen Magenhälfte waren sie häufig nur unbedeutend, fehlten manchmal sogar ganz, kardiaseitig in der Vormagenabteilung waren sie aber stets beträchtlich.

Es ist zunächst klar, daß diese zeitlichen und regionären Verschiedenheiten des Stärkeabbaues mit den Säureverhältnissen, also der h, im Mageninhalt zusammenhängen müssen, da diese die fermentative Stärkespaltung stark beeinflußt. Die *Mitwirkung der Bakterien* tritt nun beim Studium der Säure-

[1]) Goldschmidt, H.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 10. S. 361. 1886.
[2]) Scheunert u. Schattke: Der Ablauf der Magenverdauung des normal gefütterten und getränkten Pferdes. Zeitschr. f. Tiermed. Bd. 17. 1913; Jena: Gustav Fischer 1913.

verhältnisse, welches ebenfalls von Ellenberger und Hofmeister ausgeführt wurde, in eindringlicher Weise zutage. Unter normalen Verhältnissen reagiert nämlich der Mageninhalt des Pferdes deutlich sauer und enthält Milch- und Salzsäure, manchmal und nur geringfügig auch Essig- und Buttersäure. Die *Hauptmenge der Säure* im Pferdemagen besteht nach den genannten Autoren stets aus *Milchsäure*, also einem bakteriellen Produkt. Bemerkenswert sind die regionären Unterschiede im Säuregehalt, die besonders deutlich zu Anfang der Verdauung hervortreten. Eine halbe Stunde nach der Hafermahlzeit reagiert der Inhalt noch in allen Teilen des Magens alkalisch. Nach 1 Stunde hingegen ist diese Reaktion nur noch auf die Vormagenabteilung beschränkt, während in den anderen Teilen bereits saure Reaktion eingetreten ist (0,05%). Alsbald tritt aber auch in der Vormagenabteilung saure Reaktion ein, die bald sehr beträchtlich, als Titrationsacidität berechnet sogar höher als in der Drüsenmagenabteilung, werden kann. Im Gesamtmageninhalt steigt die Acidität allmählich auf 0,2, ja 0,3%, selten darüber. Ellenberger und Hofmeister wiesen nun nach, daß zu *Anfang der Verdauung* die Säure des Pferdemagens *ausschließlich* organischer Natur, und zwar wesentlich Milchsäure ist. Später tritt auch Salzsäure auf, die allmählich von der Fundusdrüsenregion in den Inhalt eindringt und durch Diffusion in die Vormagenabteilung und in die Pylorusabteilung, wohin sie aber vor allem durch mechanischen Transport gelangt, vordringt. Wichtig ist, daß stets während der ganzen Verdauung Milchsäure im ganzen Magen vorhanden ist. Bei stark gefülltem Magen und träger Verdauung können zuweilen 1—1½% Milchsäure gefunden werden. In den späteren Verdauungsstunden geht unter Ansteigen des HCl-Gehaltes der Milchsäuregehalt zurück. Die HCl tritt zuerst dort auf, wo sich Fundusdrüsen befinden, ist zuerst nur in den peripheren Portionen enthalten und dringt von dort aus allmählich allseitig in den Inhalt vor. In den dorsal gelegenen Teil der Vormagenabteilung und des Inhaltes, der sich an der kleinen Kurvatur und in dem dorsalen pylorischen Magenteil befindet, gelangt die HCl *meistens überhaupt nicht*, und wenn, höchstens in *Spuren*. Ihre Konzentration im Pferdemageninhalt ist nie sehr beträchtlich. Diese Ergebnisse, die durch zahlreiche Arbeiten von Ellenberger und seinen Schülern [Goldschmidt, Scheunert und Schattke, Scheunert und Grimmer[1]) und E. Rosenfeld[2])] bestätigt worden sind, stimmen mit den oben geschilderten Ergebnissen von A. Hoffe durchaus überein und werden noch dadurch erhärtet, daß Ellenberger und Hofmeister mit Hilfe der aus den Mageninhaltsteilen ausgepreßten Flüssigkeiten Milchsäurebildung in Zuckerlösungen erzielen konnten. Sie sprechen direkt von der Anwesenheit eines Milchsäurefermentes im Mageninhalt. Der Vorgang der *Milchsäuregärung* im Pferdemageninhalt, der, worauf wir auch an dieser Stelle besonders hinweisen möchten, für den intermediären Stoffwechsel des Pferdes *von großer Bedeutung ist*, weil die Milchsäure bei diesem Tiere als ein *Hauptverdauungsprodukt* der Kohlenhydrate angesehen werden muß, stellt zweifellos den umfangreichsten und wichtigsten Teil der sich auf den Kohlenhydratabbau erstreckenden bakteriellen Vorgänge im Pferdemagen dar. Zweifelsohne sind damit aber die bakteriellen, für die Kohlenhydratverdauung wichtigen Vorgänge nicht erschöpft, nur muß hervorgehoben werden, daß wir über deren Wesen und Umfang nicht gleich gut unterrichtet sind. Was zunächst den Stärkeabbau anlangt, so sind nach unserer Ansicht zweifellos Bakterien am Angriff des Stärkekornes selbst beteiligt, und ebenso unterliegen auch die Zwischenprodukte des fermentativen Abbaus, also die Dextrine, dem bakteriellen Angriff.

[1]) Scheunert u. Grimmer: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 47, S. 88. 1906.
[2]) Rosenfeld, E.: Dissert. Dresden-Leipzig 1908.

Es scheint aber, als ob auch eiweißspaltende Bakterien bei der *Amylolyse* im Pferdemagen eine in anderer Richtung wichtige Rolle spielen. Die *Ursache des Stärkeabbaus* im Pferdemagen ist nämlich ein sehr verwickeltes Problem. Schon Ellenberger beobachtete richtig, daß die diastatische Kraft des Pferdespeichels höchstens sehr gering sein konnte und den erheblichen Stärkeabbau nicht befriedigend erklärt. Er suchte infolgedessen nach anderen Ursachen und gelangte dabei zur Entdeckung der Mitwirkung diastatischer, in den rohen, pflanzlichen Nahrungsmitteln enthaltener Fermente[1]). Da aber auch bei Verfütterung sterilisierter Vegetabilien noch immer eine, wenn auch verminderte Zuckerbildung erfolgt, glaubte er neben der Wirkung von Mikroorganismen der Mundhöhle und aus der Luft sowie noch unbekannter Momente auch der diastatischen Kraft des Pferdespeichels eine erhebliche Mitwirkung zuschreiben zu müssen. Nachdem nun neuerdings Schwarz und Steinmetzer[2]) die Fermentfreiheit des gemischten Pferdespeichels überzeugend dargetan haben, fällt die Wirkung einer Speicheldiastase im Magen des Pferdes weg. Wohl aber eröffnen die Untersuchungen Biedermanns[3]) eine neue Erklärungsmöglichkeit. Biedermann zeigte bekanntlich, daß Albumosen, Peptone und Aminosäuren bei Anwesenheit von O_2 und Salzen diastatisch wirksam sind. Diese Bedingungen sind aber im Magen des Pferdes erfüllt, da darin die proteolytischen Spaltprodukte sehr bald und auch unabhängig vom Magensaft, abgesehen von proteolytischen Nahrungsmittelfermenten, durch proteolytische Bakterien entstehen, an deren Tätigkeit im Hinblick auf die im Magen herrschenden Verhältnisse nicht gezweifelt werden kann.

Andere Gärungen, bei denen Essigsäure, Buttersäure und andere organische Säuren sowie Gase (CO_2, CH_4 und H_2) entstehen, sind im Magen des Pferdes, namentlich in dessen linker Hälfte, möglich, wie der Nachweis dieser Produkte [Ellenberger und Hofmeister[4]), Tappeiner[5])] beweist. Die Zusammensetzung der Gase des Pferdemagens ist nach Tappeiner bei Fütterung mit

Heu		Heu und Hafer	
CO_2	75,20%	CO_2	67,73%
O_2	0,23%	H_2	12,66%
H_2	14,56%	N_2	19,54%
N_2	9,99%		

Zweifellos ist der Umfang solcher Gärungen aber *äußerst gering*. Er wird abhängig von der Anwesenheit entsprechender Bakterien in der Nahrung des Tieres und deshalb von Fall zu Fall wechselnd sein.

Wichtig ist die Frage der *Cellulosegärung*. Man kann diese beim Pferd als einen irgendwie beträchtlichen Vorgang mit Sicherheit ausschließen. Der Beweis wird dadurch erbracht, daß im Magen die Menge der verfütterten Rohfaser nicht vermindert wird, wie zahlreiche quantitative Bestimmungen dartun [Scheunert[6]), Scheunert und Grimmer[7])]. Weiterhin spricht aber auch der kurze Aufenthalt der Inhaltsmassen und die offenbar große Abhängigkeit der Cellulosevergärung von einer nahe am Neutralitätspunkt liegenden Reaktion gegen solche Gärung.

[1]) Ellenberger: Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 13, S. 189. 1887; Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 18, S. 306. 1907.

[2]) Schwarz u. Steinmetzer: Fermentforschung Bd. 7, S. 229. 1924.

[3]) Biedermann, W.: Fermentforschung Bd. 1ff; Münch. med. Wochenschr. 1922, S. 1402; Arch. néerland. de physiol. de l'homme et des anim. Bd. 7, S. 151. 1922; Biochem. Zeitschr. Bd. 135, S. 282; Bd. 137, S. 35. 1923.

[4]) Ellenberger u. Hofmeister: zitiert auf S. 969.

[5]) Tappeiner, H.: Zeitschr. f. Biol. Bd. 19, S. 228. 1883.

[6]) Scheunert: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 109, S. 145. 1905.

[7]) Scheunert u. Grimmer: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 47, S. 88. 1906.

Der Nachweis von CH_4 in den Magengasen, den TAPPEINER führte, und der, da Methan auch ein wichtiges Produkt der Cellulosegärung ist, nach TAPPEINER auch auf die Möglichkeit einer Cellulosegärung im Pferdemagen hinweist, ist nicht beweisend, da Methan auch im Gefolge anderer bakterieller Prozesse entstehen kann.

c) Eiweißabbau.

An der *Eiweißverdauung* im Pferdemagen ist die von der Fundusdrüsenschleimhaut ausgehende Pepsin-Salzsäurewirkung beteiligt. ELLENBERGER und HOFMEISTER fanden, daß die Peptonisierung anfangs nur unbedeutend ist, dann aber ansteigt und einen nach Qualität und Quantität der Nahrung zeitlich verschieden liegenden Höhepunkt erreicht. Es ist aber auffällig, daß ein Eiweißabbau an vielen Stellen des Mageninhaltes bereits dann erfolgt, wenn überhaupt noch kein Magensaft bis dorthin vorgedrungen sein kann. Dies geht schon aus den Versuchen von ELLENBERGER und HOFMEISTER, vor allem aber aus Studien von GRIMMER[1]), ferner SCHEUNERT und ROSENFELD[2]) und SCHEUNERT und SCHATTKE[3]) über die Verteilung der Eiweißabbauprodukte in den verschiedenen Teilen des Pferdemagens hervor. In Preßsäften aus den einzelnen Abschnitten des Mageninhaltes läßt sich eigentlich stets bei der Autodigestion Proteolyse nachweisen.

Die Ursachen hierfür sind zunächst einmal in *proteolytischen Nahrungsmittelfermenten* [ELLENBERGER[4]), SCHEUNERT und GRIMMER[5])] zu suchen, die unter den im Magen möglichen Bedingungen wirksam sind und Eiweiß nicht nur bis zu Peptonen, sondern auch tiefer zu spalten vermögen [GRIMMER[6]), ARON und KLEMPIN[7])]. Neben diesen müssen wir aber auch *proteolytisch wirkenden Bakterien* eine Rolle zuschreiben. Unter den von A. HOPFFE gefundenen Bakterien befinden sich zahlreiche Arten, die sowohl natives Eiweiß als auch Peptone und Polypeptide mehr oder weniger tief, ja bis zu Aminosäuren aufzuspalten vermögen. Diese sind z. B. Vertreter der Heubacillengruppe, wie Bac. vulgatus, mesentericus, mycoides, subtilis und Verwandte, Fluorescenten, Mikrokokken, Streptokokken und andere Keime [EMMERLING und REISER[8]), GRIMMER und WIEMANN[9]), DERNBY[10]), SCHIEBLICH[11])]. Es ist von Wichtigkeit, daß diese Bakterienarten in allen Teilen des Pferdemageninhalts vorkommen und sowohl in den oberflächlichen, wie in den tiefer liegenden Schichten gefunden werden.

Außerdem kommen aber im Pferdemageninhalt auch typische anaerobe und aerobe *Fäulniserreger* vor. Allerdings sind die anaeroben Fäulniserreger *nur* in der Vormagenabteilung zu finden, also dort, wo HCl erst sehr spät hingelangt. Ihr Fehlen in der Drüsenmagenabteilung dürfte mit ihrer großen Empfindlichkeit gegen höhere h und insbesondere gegen HCl zusammenhängen. Daß aber tatsächlich auch diese anaeroben Fäulniserreger im Pferdemagen zur Wirkung gelangen, ist durch die Befunde TAPPEINERS[12]), dem es gelang, als Produkt der Fäulnis Phenol zu isolieren, einwandfrei dargetan worden. Die Dauer und Aus-

[1]) GRIMMER, W.: Biochem. Zeitschr. Bd. 2, S. 118. 1906.
[2]) SCHEUNERT, A., u. E. ROSENFELD: Dtsch. tierärztl. Wochenschr. Bd. 17, S. 393. 1909.
[3]) SCHEUNERT, A., u. SCHATTKE: Zitiert auf S. 972.
[4]) ELLENBERGER: Zitiert auf S. 974.
[5]) SCHEUNERT, A., u. W. GRIMMER: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 48, S. 27. 1906.
[6]) GRIMMER, W.: Biochem. Zeitschr. Bd. 4, S. 80. 1907.
[7]) ARON, H., u. P. KLEMPIN: Biochem. Zeitschr. Bd. 9, S. 163. 1908.
[8]) EMMERLING, O., u. O. REISER: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 35, S. 700. 1902.
[9]) GRIMMER, W., u. WIEMANN: Forschungen H. 1, S. 2. 1921.
[10]) DERNBY, K. G.: Biochem. Zeitschr. Bd. 126, S. 105. 1922.
[11]) SCHIEBLICH, M.: Mitt. d. Dtsch. Landwirtschaftl. Ges. Stück 28, S. 586. 1926.
[12]) TAPPEINER: Zeitschr. f. Biol. Bd. 20, S. 215. 1884.

dehnung der bakteriellen Proteolyse im Pferdemagen ist bisher nicht sicher zu erkennen, sie dürfte von der Säureempfindlichkeit der einzelnen Arten abhängen, für die Fäulniserreger also nur beschränkt sein, worauf auch die ganze Beschaffenheit des Mageninhalts und die nur geringe Menge der isolierten Fäulnisprodukte hinweisen. Nach unserer Ansicht ist nicht von der Hand zu weisen, daß aber ein Teil der überall im Pferdemageninhalt von Scheunert und Rosenfeld[1]) und Scheunert und Schattke[2]) festgestellten, tiefen abiureten Eiweißabbauprodukte bakteriellen Abbauprozessen seine Entstehung verdankt; weiter können auch die von Abderhalden und Mitarbeitern[3]) im Pferdemagen und von Agnoletti[4]) im Mageninhalt von Pferd und Esel nach Fütterung mit Heu, Hafer und Mais nachgewiesenen Aminosäuren und NH_3 der Bakterientätigkeit wenigstens teilweise ihren Ursprung verdanken. Selbstverständlich ist dabei wohl zu berücksichtigen, daß Aminosäuren und tiefere Eiweißabbauprodukte schon präformiert in den Futtermitteln selbst oder durch die proteolytischen Fermente derselben entstanden sein können, worauf Abderhalden und Mitarbeiter hinweisen.

Zusammenfassend sehen wir also im einhöhligen Herbivorenmagen vom Typus des Pferdemagens bakterielle Vorgänge in deutlichem Ausmaße an der Magenverdauung beteiligt und sich sowohl auf Eiweiß als auch auf Kohlenhydrate erstrecken. Naturgemäß ist die Beteiligung durch das Vordringen der HCl vorwiegend auf diejenigen Teile des Mageninhalts beschränkt, die nicht mit echten Magensaft produzierender Schleimhaut in Berührung sind.

2. Andere Tiere mit einhöhligem Magen.

Über die Verdauung anderer herbivorer Tiere mit einhöhligem Magen liegen an sich nur sehr spärliche Untersuchungen vor, und spezielle, eingehende Studien über die Bakterienflora im Magen dieser Tiere fehlen fast völlig. Zu erwähnen wäre in dieser Richtung nur eine Untersuchung am Schwein, die auf Veranlassung Scheunerts von A. Hopffe ausgeführt worden ist (unveröffentlicht). Wenn das Schwein auch nicht zu den reinen Herbivoren zu zählen ist, so ist es doch als Omnivore auch auf die Verarbeitung pflanzlicher Nahrung angewiesen, und die Ausgestaltung seines Magendarmkanales ähnelt in vieler Richtung der herbivorer Tiere.

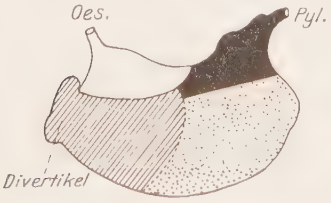


Abb. 189. Schweinemagen (schematisch). Weiß: Pars oesophagea mit cutaner Schleimhaut, schraffiert: Kardiadrüsenzone, punktiert: Fundusdrüsenzone, schwarz: Pylorusdrüsenzone.

Der Schweinemagen hat auch eine drüsenfreie Schleimhautregion, die aber nur ganz unbeträchtlich in geringer Ausdehnung an der Mündung des Oesophagus gelegen ist. Hingegen ist er charakterisiert durch die sich hieran anschließende, ausgedehnte, bis ein reichliches Drittel des Magens einnehmende Kardiadrüsenschleimhaut, die ein alkalisches, von den bekannten Verdauungsfermenten freies, schleimiges Sekret produziert. An sie schließt sich an der großen Kurvatur die Fundusdrüsenregion, nach der kleinen Kurvatur hin sogleich aber die Pylorusdrüsenregion, die an und in der Nähe der kleinen Kurvatur selbst direkt bis an die cutane Schleimhautpartie heranreicht. Wir haben also beim Schwein ganz ähnliche Verhältnisse wie beim Pferd in der Richtung, daß bei gefülltem Magen ein Teil des Inhalts, und zwar der in den dorsalen Teilen in der Kardiadrüsen- und Pylorusdrüsenportion liegende Inhalt, mit salzsaurem Magensaft gar nicht in Berührung kommt.

[1]) Scheunert, A., u. E. Rosenfeld: Zitiert auf. S. 975.
[2]) Scheunert, A., u. Schattke: Zitiert auf S. 972.
[3]) Abderhalden, E., W. Klingmann u. Th. Pappenhusen: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 71, S. 411. 1910.
[4]) Agnoletti: Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. Bd. 22, S. 261. 1916; zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchemie Bd. 46, S. 209. 1916.

Wir werden also im Schweinemagen ähnliche Verhältnisse wie im Pferdemagen erwarten können, um so mehr als die äußere Beschaffenheit des Inhalts, insbesondere sein H_2O-Gehalt, dem des Pferdemagens entspricht.

a) Bakterielle Vorgänge im Schweinemagen.

Hoffe fand bei ihrer Untersuchung eine der des Pferdemageninhalts ähnliche, aber nicht so artenreiche Flora, unter der Milchsäurebakterien, Heu- und Erdbacillen sowie verschiedene Kokken und Sarcinen hervortreten. Anaerobe Eiweißfäulniserreger wurden im Schweinemagen nicht gefunden. Dementsprechend ist sowohl ein Kohlenhydratabbau unter Milchsäurebildung als auch bakterielle Proteolyse, aber keine Eiweißfäulnis zu erwarten. Dies entspricht in der Tat den Beobachtungen von Ellenberger und Hofmeister[1]), die in zahlreichen Arbeiten gerade die Magenverdauung des Schweines sowohl bei Hafer- als wie bei Kartoffelfütterung eingehend untersuchten. Ferner geht es aus den Untersuchungen von Stambke[2]) und Lötsch[3]) über Haferverdauung hervor. Es ergibt sich bezüglich der Kohlenhydratverdauung, daß nach kurzem Andauern der Speichelreaktion rasch eine saure Reaktion eintritt, die kardiaseitig bis in späte Verdauungsstunden allein oder vorwiegend durch Milchsäure, in der pylorusseitigen Magenhälfte ebenfalls durch Milchsäure, neben der aber deutlich HCl auftritt, hervorgerufen wird [Bengen und Haane[4])]. Geringe Mengen von Gasen und von Fettsäuren, die wie Buttersäure und Essigsäure ebenfalls bakteriellen Ursprungs sein dürften, treten ebenfalls auf. Die Magengase des Schweines sind von Tappeiner[5]) untersucht worden und ergaben die folgende Zusammensetzung:

Fütterung 14 Tage gekochten Kopfkohl		Fütterung 20 Tage Roggenmehl	
CO_2	53,80%	CO_2	79,76%
O_2	2,26 „	O_2	1,62 „
H_2	25,19 „	H_2	0,95 „
CH_4	1,36 „	N_2	17,85 „
N_2	17,48 „		

Wesentlich ist, daß während der ganzen Dauer der Verdauung überall im Magen Milchsäure, freie HCl zunächst nur in der Fundusportion und erst später an benachbarten anderen Stellen zu finden ist. Bakterieller Eiweißabbau ohne Fäulnis ist auf Grund der bakteriologischen Untersuchung möglich und wird durch die Anwesenheit tieferer Eiweißabbauprodukte, insbesondere auch Aminosäuren [Abderhalden, Klingmann und Pappenhusen[6])], für möglich erachtet werden müssen. Besonders spricht dafür die alte Beobachtung von Ellenberger und Hofmeister[7]), daß Eiweißverdauungsprodukte bereits zu einer Zeit in der Kardiadrüsenabteilung des Magens aufgefunden werden, wenn dorthin noch kein Magensaft gelangt sein kann, Pepsinwirkung also ausgeschlossen ist. Bei der gerade in diesem Abschnitt bei Anfang der Verdauung längere Zeit um den

[1]) Ellenberger u. Hofmeister: Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 11, S. 249. 1885. — Ellenberger u. Hofmeister: Zeitschr. f. Tiermed. Bd. 14, S. 317. — Ellenberger u. Hofmeister: Fortschr. d. Med. Bd. 3, Nr. 18. 1885; Bd. 4, Nr. 11. 1886. — Ellenberger u. Hofmeister: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 41, S. 484. — Ellenberger u. Hofmeister: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1889, S. 137.

[2]) Stambke, H.: Einfluß der Körperbewegung auf die Verdauung des Schweines. Dresdner Dissert. Univ. Bern 1909.

[3]) Lötsch, E.: Verdauung von Fleisch beim Schweine. Dissert. Dresden/Leipzig 1908.

[4]) Bengen, F., u. G. Haane: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 106, S. 267. 1905.

[5]) Tappeiner, H.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 6, S. 432. 1882.

[6]) Abderhalden, Klingmann u. Pappenhusen: Zitiert auf S. 976.

[7]) Ellenberger u. Hofmeister: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1890, S. 280.

Neutralitätspunkt schwankenden Reaktion ist dies durchaus mit bakterieller Tätigkeit erklärlich. Obwohl dem Schweinespeichel eine geringe diastatische Wirkung auf Grund eines Fermentes zukommt [Schwarz[1])], muß auch für den Stärkeabbau wie beim Pferd auf die Bedeutung der Eiweißabbauprodukte im Sinne der Biedermannschen Ergebnisse[2]) hingewiesen werden. Eiweißfäulnis scheint nicht vorzukommen, doch sind hierüber die Akten nicht geschlossen, solange nicht ein ausführliches Studium bei verschiedenen Nahrungsarten vorliegt. *Cellulosegärung* ist aus gleichen Gründen wie beim Pferd auszuschließen.

Die Beobachtungen beim Schwein deuten unserer Ansicht nach an, wie die bakteriellen Vorgänge im Magen herbivorer und omnivorer Tiere, deren Magen wie der des Hundes und des Menschen lediglich mit Fundus- und Pylorusdrüsenschleimhaut ausgekleidet ist, ablaufen werden. Solche Magen besitzen die meisten *Nager*, *Kaninchen*, *Meerschweinchen*, *Eichhörnchen* und andere; die meisten *Affen* und *Halbaffen*. Bei solchen Tieren wird man bei pflanzlicher Nahrung wesentlich Milchsäuregärung, hingegen ein Zurücktreten eiweißspaltender Vorgänge zu erwarten haben. Je nach der Art der Nahrung und ihrer Bakterienbesetzung wird der Umfang der Vorgänge variieren. Bei geringstem Bakteriengehalt werden sie sich den bei Mensch und Hund im Magen für gewöhnlich angetroffenen Vorgängen nähern, also in einer sehr geringen Milchsäurebildung ohne bemerkenswerten Eiweißabbau bestehen. Die Bakteriologie dieser Tiermägen ist bisher sehr wenig bearbeitet, bezüglich des Meerschweinchens vgl. Baumatz[3]).

C. Tiere mit mehrhöhligem Magen.

Die Tiere mit mehrhöhligem Magen sind dadurch ausgezeichnet, daß die, wie wir oben sahen, beim Schweine nur gering, beim Pferd aber schon zu einer blindsackartigen Ausstülpung ausgebildete, mit cutaner Schleimhaut ausgekleidete Pars oesophagea zu einem oder mehreren durch tiefe Einschnürungen von der Regio glandularis getrennten, großen selbständigen Vormägen entwickelt ist.

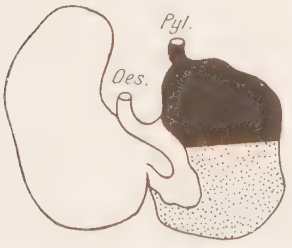


Abb. 190. Hamstermagen (schematisch). Weiß: Vormagen mit cutaner Schleimhaut, punktiert: Fundusdrüsenzone, schwarz: Pylorusdrüsenzone.

1. Hamster.

Von diesen Tieren sei hier der Hamster an erster Stelle besprochen, weil er mit seinem einfachen, zweiteiligen Magen, dessen Funktion von Scheunert[4]) eingehend studiert wurde, sowohl in anatomischer als auch physiologischer Hinsicht eine Mittelstellung zwischen den Tieren mit einhöhligem Magen und den Wiederkäuern mit ihrem komplizierten Magen einnimmt.

Der Magen des Hamsters besteht also aus zwei Höhlen, von denen die größere den Vormagen darstellt. Dieser steht nur durch eine kleine Öffnung mit dem Drüsenmagen in Verbindung und ist von einer stark verhornten cutanen Schleimhaut ausgekleidet, die durch eine deutliche Grenzfalte von der Schleimhaut des Drüsenmagens abgesetzt ist. Interessant ist, daß der Hamster mit den Wiederkäuern die Ausbildung einer Schlundrinne gemein hat, die sich von dem an der Grenze zwischen Vormagen und Drüsenmagen einmündenden Oesophagus am Scheitel der genannten Verbindungsöffnung entlang der kleinen Kurvatur des Drüsenmagens als eine von borkigen, cutanen Schleimhautwülsten ein-

[1]) Schwarz, C., u. K. Steinmetzer: Fermentforschung Bd. 7, S. 247. 1924.
[2]) Biedermann: Zitiert auf S. 974.
[3]) Baumatz, S.: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Abt. I, Bd. 95, S. 191. 1925.
[4]) Scheunert, A.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 121, S. 169. 1908; Bd. 139, S. 131. 1911.

gefaßte, nach unten offene Rinne hinzieht. Im Drüsenmagen finden wir, abgesehen von einer unbedeutenden schmalen Kardiadrüsenzone, im kardiaseitigen Drittel Fundusdrüsenschleimhaut, während die übrigen zwei Drittel mit Pylorusdrüsen führender Schleimhaut ausgestattet sind.

a) Bakterienflora des Hamstermagens.

Die Bakterien des Hamstermagens wurden auf Veranlassung von SCHEUNERT[1]), der sich mit der Beteiligung der Bakterien an den dort ablaufenden Vorgängen beschäftigte, von HOPFFE[2]) untersucht.

Im *Vormagen* wurden stets vorwiegend Milchsäurebakterien angetroffen, von denen wieder Streptococcus acidi lactici die erste Stelle einnimmt. Neben ihm war Bact. lactis aerogenes immer reichlich zugegen. Im Gegensatz zu den Befunden beim Pferd wurde Bact. coli regelmäßig aufgefunden. Von anderen häufig angetroffenen Keimen sind zu nennen Erd- und Heubacillen, wie Bac. mesentericus, megatherium, mycoides und subtilis, ferner Bact. vulgare. Fluorescenten, Sarcinen, Mikrokokken, Hefen, Schimmelpilze. Wie beim Pferd wurden typische anaerobe Eiweißfäulniserreger der Putrificusgruppe und Buttersäurebacillen, Bac. amylobacter und Bac. phlegmonis emphysematosae isoliert, im ganzen genommen also eine Flora, die der in der Vormagenabteilung des Pferdes und anderseits, wie wir später sehen werden, der in den Vormägen der Wiederkäuer angetroffenen Flora weitgehend ähnelt, der letzteren auch noch insofern, als im Vormagen des Hamsters ebenfalls *Infusorien*, und zwar auch gleiche Arten (Bütschlia, Isotricha, Diplodinium), wie in den Vormägen der Wiederkäuer vorkommen.

Die gesamte Flora des Vormagens gelangt bei den fortlaufenden Entleerungen in den *Drüsenmagen*, wo aber infolge der herrschenden sauren Reaktion viele der Keime ungünstige Lebensbedingungen antreffen und infolgedessen absterben, was besonders für die säureempfindlichen anaeroben Fäulniserreger zutrifft, die im Drüsenmagen niemals isoliert werden konnten. Die obengenannten Milchsäurebakterien und Bact. coli sowie verschiedene Erdbacillen, Mikrokokken und Sarcinen finden auch hier sicher noch ausreichende Lebensbedingungen, solange die Acidität nicht zu hohe Werte erreicht. Als besonders interessanter Befund verdient hier hervorgehoben zu werden, daß die Flora bei Pflanzenkost und Fleischkost keine nennenswerten Unterschiede zeigte.

b) Vorgänge im Hamstermagen.

Die im Vormagen und Drüsenmagen ablaufenden Vorgänge während der Verdauung sind völlig verschieden; und zwar geht im Vormagen die Kohlenhydratverdauung, im Drüsenmagen die Eiweißverdauung vor sich. Der Vormagen nimmt außerdem noch insofern eine Sonderstellung ein, als in ihm eine Durchmischung und mechanische Zerkleinerung der aufgenommenen Nahrung stattfindet. Da im Vormageninhalt die Reaktion in den beiden ersten Verdauungsstunden neutral ist und die Speicheldiastase des Hamsters am besten bei neutraler Reaktion wirkt, ist die Kohlenhydratverdauung anfänglich am kräftigsten, um dann mit zunehmender Produktion von Milchsäure durch die Milchsäurebakterien langsam abzusinken und in der 4. bis 5. Stunde schließlich unbedeutend zu werden. Gleichzeitig sinkt der Zuckergehalt, der anfänglich 6—7% beträgt, durch die Tätigkeit der genannten Bakterien im Verlauf von 4—12 Stunden auf Spuren herab. Neben diesem Kohlenhydratabbau durch die Speicheldiastase und die Milchsäurebakterien ist bei dem regelmäßigen Auftreten von anaeroben Buttersäurebacillen auch eine Vergärung von Kohlenhydraten unter Bildung von Buttersäure mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen.

Im Vormagen des Hamsters tritt weiter ein Abbau von Eiweiß ein, da die obengenannten eiweißfäulniserregenden und andere mit proteolytischen Eigenschaften ausgestattete Bakterien bei der in den ersten beiden Stunden der Verdauung im Vormagen herrschenden neutralen Reaktion günstige Lebensbedingungen finden.

[1]) SCHEUNERT, A.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 141, S. 441. 1911.
[2]) HOPFFE, A.: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 58, S. 289. 1911.

Im Gegensatz zum Vormagen ist die bakterielle Tätigkeit im *Drüsenmagen* sicher nur als gering zu veranschlagen, da die hier rasch ansteigende h allen bakteriellen Abbauprozessen bald ein Ziel setzt.

Der Wassergehalt im Vormagen des Hamsters entspricht etwa dem vom Mageninhalt des Pferdes und Schweines und ist nicht so hoch wie der der Wiederkäuervormägen. Bei diesem am einfachsten gestalteten mehrhöhligen Magen finden wir also bezüglich der bakteriellen Verhältnisse und ihrer Bedingungen Ähnlichkeiten einerseits mit den einhöhligen Mägen, andererseits mit den Vormägen der Wiederkäuer, und erkennen, daß mit der Ausbildung eines selbständigen auch anatomisch vom Drüsenmagen scharf getrennten Vormagens die bakteriellen Vorgänge in diesem eine recht erhebliche Rolle zu spielen beginnen, wobei aber wie in den einhöhligen Mägen die Kohlenhydratgärung dominiert.

2. Wiederkäuer.

In der Tierreihe begegnen wir recht komplizierten Magenformen. Unter den Carnivoren sind es vor allem die großen Seesäuger, deren Mägen bei verschiedenen Arten aus einer Anzahl von Säcken und durch enge Öffnungen kommunizierende Abteilungen besteht. Über die Funktion dieser Mägen und ihrer Abteilungen könnten nur Vermutungen geäußert werden, ebensowenig ist man über die Funktion der mehrhöhligen Mägen herbivorer Tiere unterrichtet, wie z. B. bei den Hippopotamen und Faultieren (vgl. hierüber bei Biedermann). Eingehend unterrichtet sind wir nur über die Funktionen der Mägen der *Hauswiederkäuer*, obwohl auch hier in mancher Richtung empfindliche Lücken bestehen, die es unmöglich machen, auf die Funktion der anatomisch etwas abweichend gebauten Mägen wildlebender oder exotischer großer Wiederkäuer mit Sicherheit schließen zu können.

Der Magen unserer *Hauswiederkäuer Rind, Ziege* und *Schaf* ist vierteilig und besteht aus drei nacheinander angeordneten, mit stark verhornter cutaner Schleimhaut, die noch an verschiedenen Stellen verschieden geartete und geformte Zotten, Warzen, Papillen und Leisten trägt, ausgestatteten Säcken. Unter ihnen ist der erste Vormagen, der *Pansen*, der weitaus größte, und hat bei großen Rindern bis zu 200 l Fassungsvermögen. Er geht mit weiter Öffnung in den sich anschließenden zweiten, sehr viel kleineren Vormagen, die *Haube* oder auch *Netzmagen* genannt, über. Die Speiseröhre mündet an der Grenze beider Vormägen, so daß abgeschluckte Bissen in die Haube oder auch in den Pansen gelangen. In der Fortsetzung des Oesophagus zieht sich, abwärts an der Haubenwand verlaufend, eingefaßt von muskulösen Wülsten, eine eigenartige Rinnenbildung, die sog. *Speiserinne*, zur Hauben-Psalteröffnung, durch welche die Haube mit dem dritten Vormagen, dem *Psalter* oder *Buchmagen*, kommuniziert. Die Speiserinne setzt sich am Boden des Psalters in der Psalterrinne fort, die zum vierten Magen, der sich in enger Öffnung an den dritten anschließt, dem mit drüsenführender Schleimhaut ausgekleideten *Labmagen*, führt. Er entspricht mit seiner Ausstattung mit Fundus- und Pylorusdrüsen dem Drüsenmagen der Carnivoren und des Menschen und der Drüsenmagenabteilung des Pferdes. (Näheres über Bau und mechanische Funktionen der Vormägen findet sich im Abschnitt „Wiederkauen" Bd. III, S. 377 dieses Werkes.)

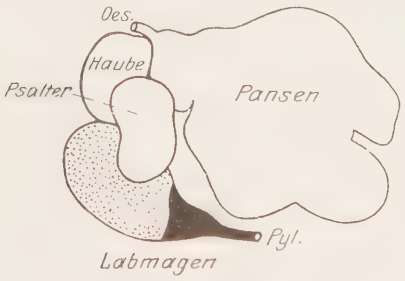


Abb. 191. Wiederkäuermagen (schematisch). Weiß: Die 3 Vormägen mit cutaner Schleimhaut, punktiert: Fundusdrüsenschleimhaut, schwarz: Pylorusdrüsenschleimhaut.

Für die chemischen Vorgänge kommen von den Vormägen nur Pansen und Haube, die in dieser Richtung eine Einheit darstellen, sowie der Drüsenmagen in Frage. Für die bakteriellen Vorgänge scheidet auch der Drüsenmagen fast vollständig aus.

a) Bakterienflora des Wiederkäuermagens.

Eingehende Untersuchungen über die Bakteriologie des Verdauungskanals der Wiederkäuer, und zwar des Rindes, liegen von ANKERSMIT[1]) vor.

Im *Pansen* traf er, stets alles andere überwiegend, Bact. Güntheri (*Streptococcus acidi lactici*) an, er bezeichnet den Pansen von sämtlichen Abschnitten des Verdauungstraktus direkt als die Hauptbrutstätte dieses Keimes. Hinter diesen Milchsäurebakterien traten alle anderen gefundenen Bakterien weit zurück und waren auch nie regelmäßig anzutreffen. Von ihnen sind zu nennen Bact. coli und Verwandte, Erdbacillen (Bac. mesentericus, mycoides, megatherium, tumescens, aterrimus), Kokken, Sarcinen, Fluorescenten und Schimmelpilze. Interessant ist das öftere Auftreten von Bac. asterosporus, dem nach ANKERSMIT hemicellulose- und pektinlösende Eigenschaften zukommen. Die Flora des *Labmagens* war der des Pansens in ihrer qualitativen Zusammensetzung durchaus ähnlich, doch quantitativ weit geringer: in einem Fall betrug die Zahl der im Labmagen angetroffenen Bakterien $^1/_{100}$ der im Pansen gefundenen Menge. Bezüglich der Erdbacillen nimmt ANKERSMIT an, daß alle diese Arten mit dem Futter aufgenommen werden und auf ihrem Wege durch den Verdauungstraktus anscheinend keine Gelegenheit zu ausgiebiger Vermehrung finden, sondern wohl oft als Sporen den Verdauungstraktus passieren. Von *anaeroben* Bakterien gelang im Pansen und Labmagen nur der Nachweis der celluloselösenden OMELIANSKYschen Organismen. Auch FISCHER[2]), der die Magen- und Darmflora gesunder Ochsen untersuchte, fand in Pansen und Haube als dominierende Arten Milchsäurebakterien (Streptococcus acidi lactici Grotenfeldt und „Lange" Milchsäurebakterien), Bact. coli und sog. Parakolistämme, eine große Zahl Pflanzen und Erde bewohnende Bacillen wie Bac. mycoides, megatherium, subtilis, vulgatus, mesentericus und endlich Actinomyceten. Von anderen häufig vorkommenden Arten wurden ferner gefunden Bact. fluorescens liquefaciens, Mikrokokken (Micrococcus pyogenes albus, cyclops, albocereus u. a.) und Streptococcus albicans. Die Flora des Psalters und Labmagens war zwar noch bunt, die Zahl der Bakterien aber bedeutend verringert. Es fanden sich dort noch regelmäßig „Lange" Milchsäurebakterien, Erdbacillen und Actinomyceten, außerdem wurden zuweilen noch angetroffen Bact. fluorescens liquefaciens und verschiedene Mikrokokken. Die Untersuchung auf anaerobe Bakterien verlief völlig negativ. BUEMANN[3]) fand im Psalter des Rindes ständig Bact. coli sowie Bact. acidi lactici-Formen vor und fast ebenso regelmäßig Angehörige der Subtilis-Mesentericus-Gruppe. Außerdem wurden verschiedene Kokken, Sarcinen und Streptokokken kaum jemals vermißt. Auch Schimmelpilze konnte er häufig auffinden. Einmal glaubt er auch Bac. putrificus Bienstock isoliert zu haben. Mit Hilfe der Färbungsmethode gelang es ihm, säurefeste Stäbchen, die zum Teil schlank und den Tuberkelbacillen ähnlich waren, zum Teil aber plumpe und grobe Formen zeigten, und feine Spirillen ab und zu nachzuweisen.

Bei Untersuchungen, die sich speziell auf die Auffindung celluloselösender Bakterien richteten, hat HOPFFE[4]) weiter aus ca. 20 Rinderpanseninhalten celluloselösende Mischkulturen hergestellt und aus diesen insgesamt 35 verschiedene Bakterienarten gezüchtet, die hier zum Vergleich mit den ANKERSMITschen und FISCHERschen Resultaten herangezogen und zur Vervollständigung unserer Kenntnisse über die Pansenflora verwendet werden können, obwohl sie auf Spezialnährböden für die Cellulosefrage gewonnen worden waren. Es wurden dabei wiederum Milchsäurebakterien, ferner Fluorescenten, Bact. coli- und Parakolistämme, zahlreiche Heu- und Erdbacillen, außer den schon genannten Bac. Ellenbachensis, tumescens, butyricus, annulatus, carotarum, mesentericus ruber, ferner noch Bact. helvolum, violaceum, Bact. vulgare sowie zahlreiche Mikrokokken, Sarcinen und Schimmelpilze gefunden. Bei diesen Untersuchungen wurden außerdem zwei Thermophile der Heubacillengruppe angetroffen. Auch gelang es HOPFFE[5]), einen celluloselösenden Aspergillus, der als „Aspergillus cellulosae" bezeichnet wurde, zu isolieren, der jedoch nach THOM und CHURCH[6]) mit dem Aspergillus fumigatus identisch ist. Eine größere Bedeutung für die Celluloseverdauung kommt den Schimmelpilzen, deren celluloselösende Fähigkeit allgemein bekannt ist, sicherlich bei ihrem spärlichen Auftreten nicht zu.

[1]) ANKERSMIT, P.: Inaug.-Dissert. Lausanne 1905.
[2]) FISCHER, A.: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 77. S. 6. 1916.
[3]) BUEMANN: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 71, S. 291. 1913.
[4]) HOPFFE, A.: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk- u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 83, S. 374. 1919.
[5]) HOPFFE, A.: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 83, S. 531. 1919.
[6]) THOM, CH., u. M. B. CHURCH: Americ. journ. of bot. Bd. 5, S. 84. 1918.

Im Gegensatz zu Ankersmit und Fischer gelang es A. Hoffe[1]) im Pansen von drei Schafen und einem Dromedar anaerobe *Eiweißfäulnis* erregende Angehörige der Putrificusgruppe sowie einen ebenfalls fäulniserregenden anaeroben Diplokokkus und auch Buttersäurebacillen zu isolieren. Das Vorkommen typischer anaerober Fäulniserreger scheint aber von der Nahrung der Tiere abzuhängen. So konnten wir bei nicht veröffentlichten Untersuchungen im Panseninhalt sehr kohlenhydratreich gefütterter Hammel typische Eiweißfäulniserreger nie nachweisen.

Henneberg[2]) fand im Pansen des Hausschafes eine überraschend eintönige Bakterienflora, deren Hauptteil zahllose Kokken verschiedener Art ausmachen, und von denen er im ganzen zwölf verschiedene Arten beschreibt. Zum Teil sind diese Kokken celluloseverzehrende Organismen. Ferner fand er eine Streptokokkenart, drei verschiedene Koliarten, davon eine mit Schleimbildung, kleine celluloselösende Stäbchen und noch drei andere bisher unbekannte Arten. Im Labmagen traf er den Streptococcus acidi lactici an. Aktinomyceten, Hefen und Schimmelpilze spielen nach Henneberg im Verdauungstraktus des Schafes keine Rolle. Bei mit Harnstoff gefütterten Hammeln konnte er eine Vermehrung der Bakterienarten feststellen.

Trotz der außerordentlich zahlreichen Mikrobenarten, die nach Vorstehendem den Pansen bewohnen, müssen unsere Kenntnisse doch noch als lückenhaft bezeichnet werden, es gibt ganz zweifellos noch zahlreiche andere, bisher unbekannte und nicht genau definierbare Mikrobenarten. Diese sind aber nach dem bisherigen Stande der bakteriologischen Methodik weder isolier-, noch züchtbar. Wohl sind sie aber zum Teil direkt auf den Teilen des Panseninhalts selbst mit dem Mikroskop auffindbar. Hierauf weisen die späteren Untersuchungen Hennebergs[3]) hin. Diese unbekannten Organismen spielen bei den Gärungen im Pansen eine wichtige, ja sogar entscheidende Rolle, denn auf sie muß insbesondere die Cellulosegärung und auch die Lösung der mit der Cellulose untrennbar vergesellschafteten Inkrusten zurückgeführt werden. Nach den Hennebergschen Untersuchungen kommen hierfür jodophile Organismen, insbesondere Clostridien, in Betracht.

Wie der Vormagen des Hamsters beherbergen die Vormägen aller darauf untersuchter Wiederkäuer mit Ausnahme des dritten, des Psalters, *Infusorien*, und zwar in ungeheurer Menge. Es handelt sich dabei, wie es den Anschein hat, in allen Erdteilen um dieselben Arten [Günther[4]), Liebetanz[5])], von denen Eberlein[6]) 19 sechs Familien angehörende verschiedene Spezies beschreibt. Der Ursprung dieser kleinen Lebewesen ist trotz zahlreicher Untersuchungen (Eberlein, Günther) noch nicht mit Sicherheit festgestellt, dürfte aber wohl zweifelsohne in der Nahrung der Tiere, und zwar nach Liebetanz im Heu zu suchen sein. Über die Rolle, die die Infusorien in Pansen und Haube spielen, sind verschiedene Vermutungen ausgesprochen worden. Einesteils werden ihnen mechanische, andernteils synthetische Funktionen zugeschrieben. Als Vertreter der ersten Hypothese glaubt Bundle[7]), daß die Masse der Infusorien durch ihr ständiges Kreuz- und Querwandern in dem Inhalt der Vormägen Strömungen erzeugen, die ihrerseits wieder zur Aufschließung der Nahrung beitragen sollen. Die Vertreter der zweiten Hypothese glauben, daß die Infusorien ihre aus verdaulichen Nährstoffen (Glykogen und Protein) bestehenden Körper aus unverdauten Nährstoffen, Pflanzenbestandteilen, Bakterien usw. aufbauen und in ihrer Gesamtheit eine so große Masse ausmachen, daß sie bei ihrer Verdauung im Labmagen zur Ernährung des Wirtstieres beitragen können. (Näheres vgl. S. 989, 990, 1000.)

b) Allgemeines über die Vorgänge im Pansen.

Zur Diskussion der Frage, welche Rolle die sehr artenreiche Flora bei den Vorgängen im Pansen spielt, wird man sich zunächst vergegenwärtigen müssen, was chemisch über die Vorgänge im Panseninhalt bekannt ist. Der stets sehr beträchtliche dünnbreiige Panseninhalt hat einen sehr großen H_2O-Gehalt, der etwa 80—90% beträgt. Er ist dementsprechend zum Ablaufe von Gärungsvorgängen ungemein geeignet. Außerdem wird er durch die Pansenbewegungen

[1]) Hoffe, A.: Berichte über die Tierärztl. Hochschule Dresden. N. F. Bd. III, S. 95. 1909.

[2]) Henneberg, W.: Berl. klin. Wochenschr. Jg. 56, S. 693. 1919.

[3]) Henneberg: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 2, Bd. 55, S. 242. 1922.

[4]) Günther, A.: Inaug.-Dissert. Marburg 1899.

[5]) Liebetanz, E.: Arch. f. Protistenkunde Bd. 19, S. 19. 1910.

[6]) Eberlein, B.: Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd. 49, S. 233. 1895.

[7]) Bundle, A.: Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd. 60, S. 284. 1895.

ständig durchmischt. Irgendwelche gärungswidrige Verdauungssäfte, wie der salzsaure Magensaft im einhöhligen Magen, werden nicht in ihn ergossen, nur Speichel fließt fortwährend infolge der Dauersekretion der Parotiden und ventralen Backendrüsen in recht erheblicher Menge in ihn hinab. Ebensolcher Speichel, welcher im übrigen weiter nichts als eine fast reine Natriumbicarbonatlösung ist, der beim Abschlucken durch die kleinen Schleimdrüsen der Mundhöhle Schleim beigemischt wird, wird dem Panseninhalt auch bei der erneuten Einspeichelung beim Wiederkauen beigemischt. Infolge seines Natriumbicarbonatgehaltes muß er für die Reaktionsverhältnisse von Bedeutung sein. Diese sind durch Ellenberger mit Hilfe von Indicatoren als abhängig von der Nahrung erkannt worden. Der Panseninhalt war meist alkalisch bei Ernährung mit Heu, Stroh, Gras und Spelzkörnern; zum Teil alkalisch, zum Teil sauer bei Ernährung mit Kartoffeln, Rübsen, Milch und Hafer. Mit Hilfe der physikalischen Methode haben neuerdings Schwarz und Gabriel[1]) zahlreiche Panseninhalte untersucht und dieselben nach Heufütterung stets alkalisch gefunden. Der p_H schwankte mit geringen Ausnahmen zwischen 8,61—9,68, erwies sich also als ziemlich konstant. Weitere elektrometrische Messungen sind dringend erwünscht, da nach unseren Erfahrungen mit Lackmuspapier meist Reaktionen gefunden wurden, die um den Neutralitätsgrad schwankten, schwach sauer, amphoter, schwach alkalisch, manchmal aber auch stärker alkalisch waren und Stalfors[2]) neuerdings in der Hauptsache saure oder neutrale Reaktion fand. Der Pansen erweist sich so schon auf Grund der Beschaffenheit seines Inhalts als ein idealer Ort für bakterielle Vorgänge. Daß diese im Pansen in großem Ausmaße ablaufen, ist seit langem bekannt und wird schon äußerlich durch die rhythmisch erfolgende Entleerung von Gasen durch den Ructus dokumentiert. Bei der Betrachtung von frisch entnommenem Panseninhalt sieht man sich Gasbläschen an der Oberfläche sammeln. Was die Vorgänge im Pansen anlangt, so ist hervorzuheben, daß der gemischte Speichel der Wiederkäuer diastatisch unwirksam ist [Markoff[3]), Schwarz und Steinmetzer] und daß ihm auch keine celluloselösenden Eigenschaften zukommen [Scheunert[4])]. Es können somit nur diastatische und proteolytische Nahrungsmittelfermente und im übrigen Bakterien zur Wirkung gelangen. Es geht auch hieraus hervor, daß die bakteriellen Vorgänge in den beiden ersten Vormägen der Wiederkäuer, denn diese bilden, wie nochmals erwähnt, in chemischer Richtung eine Einheit, das Feld beherrschen. Auf bakterielle Vorgänge sind auch die von der ausgepreßten Pansenflüssigkeit ausgeübten diastatischen, celluloselösenden [Hofmeister[5])] und milchsäurebildenden Wirkungen zurückzuführen.

c) Die Pansengärungen.

In den beiden ersten Vormägen der Wiederkäuer unterliegen alle Kohlenhydrate der Nahrung bakterieller Zersetzung. Hierbei wird auch ein Teil des Eiweißes durch Bakterien angegriffen, wobei Peptone, Aminosäuren und noch tiefere Spaltprodukte, unter denen die üblichen Fäulnisprodukte zu finden sind, auftreten. Alle diese höchst verwickelten Vorgänge laufen unter dem Gesamtbilde der *Pansengärung* ab. Die wichtigste Rolle spielt dabei die Cellulosegärung [Popoff, Zuntz, Tappeiner[6])]. Es werden aber auch andere Polysaccha-

[1]) Schwarz u. Gabriel: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 202, S. 488. 1924.
[2]) Stalfors: Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 54, S. 525. 1926.
[3]) Markoff, J.: Biochem. Zeitschr. Bd. 57, S. 1. 1913.
[4]) Scheunert: Berl. tierärztl. Wochenschr. 1910, Nr. 5.
[5]) Hofmeister, V.: Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 7, S. 169. 1880.
[6]) Tappeiner: Zeitschr. f. Biol. Bd. 20, S. 52. 1884; Bd. 24, S. 105. 1888.

ride, Stärke und Pentosane sowie auch die einfacheren Kohlenhydrate, insbesondere die Zuckerarten, vergoren. Als Produkte dieser Gärungen treten einerseits Gase, andererseits organische Säuren der Fettsäurereihe auf. Die Gase bestehen aus CO_2, CH_4 und H_2, unter den Säuren befinden sich Essigsäure, Milchsäure, Buttersäure, Isobuttersäure, Valeriansäure und vielleicht Spuren noch höherer Glieder der Fettsäurereihe. Weiter entstehen bei den Pansengärungen noch andere Säuren, Ameisen-, Propion-, Bernsteinsäure und Alkohole. Es muß dabei bedacht werden, daß die sämtlichen zahlreichen, oben aufgezählten Bakterienarten, soweit sie gerade vorhanden sind und in den Bestandteilen der Nahrung geeignetes Nährmaterial finden, in den Gang der Gärung eingreifen und zur Entstehung der Produkte beitragen. Unter diesen mannigfaltigen Produkten muß zunächst auf die Bedeutung der Gase hingewiesen werden (Tappeiner), die nach der Art der Nahrung eine etwas wechselnde Zusammensetzung haben [Lungwitz[1])].

Gase im Rinderpansen nach verschiedener Fütterung nach Lungwitz.

	Luzerne 4 Stunden %	Luzerneheu 4 Stunden %	Kartoffeln 4 Stunden %	Treber 3½ Stunde %
CO_2 und H_2S	74,2	53,1	67,2	72,8
O_2	0,1	3,0	0,8	0,4
CH_4	23,6	25,2	27,1	24,4
N_2	2,1	18,7	4,9	2,4

Wichtig ist die Frage des O_2-Gehaltes, der außerordentlich gering ist oder ganz fehlen kann, denn von der Anwesenheit des Sauerstoffes wird es abhängen, ob wir es mit aeroben oder anaeroben Prozessen zu tun haben. Die Frage ist so zu beantworten, daß anaerobe Verhältnisse im Pansen, wenn auch nicht immer, so doch vorwiegend herrschen werden; es ist dabei zu bedenken, daß die lebhaften CO_2 und CH_4 entbindenden Gärungen die geringen Luftmengen, die beim Abschlucken der Nahrung aus der Mundhöhle in den Pansen gelangen, verdünnen und dadurch den Partialdruck der Luftgase sehr rasch auf ein Minimum herabsetzen. Weiter wird das über dem Panseninhalt stehende Gasgemisch bei dem in kurzen Zwischenräumen periodisch stattfindenden Ructus nach außen entleert, so daß damit zu rechnen ist, daß in kurzer Zeit der Pansen von Luftbestandteilen ganz oder nahezu befreit ist. Man wird also, wenn auch nicht mit strikten, so doch mit nahezu anaeroben Verhältnissen zu rechnen haben.

Wichtig ist das Verhältnis zwischen CO_2 und CH_4, dessen relative Konstanz in diesen Pansengasen schon Tappeiner[2]) auffiel, und welches er mit 2 : 1 annahm. Klein[3]), der im Zuntzschen Laboratorium diese Verhältnisse eingehend untersuchte, kam zu einem Verhältnis von 2,6—2,73 : 1. Nach den neuesten Untersuchungen dieses Autors[4]) läßt sich eine feste Beziehung nicht finden und die Werte können zwischen 1,5 – 4 : 1 schwanken. Nach länger dauernder Fütterung mit demselben Futtergemisch nähert sich das Verhältnis $CO_2 : CH_4$ dem Werte 2 : 1, wie ihn Tappeiner annahm. Krogh und Schmidt-Jensen[5]), die sich mit der gleichen Frage bei künstlichen Gärungsversuchen beschäftigten, fanden den Quotienten $CO_2/CH_4 = 2{,}6$. Man kann diesen Quotienten dazu verwenden, aus der analytisch bestimmten CH_4-Menge die Menge der Gärkohlensäure annähernd zu berechnen, deren Kenntnis für die Berechnung von Respirationsversuchen mit Kastenapparaten notwendig ist, um durch Abzug von der ermittelten CO_2-Menge die aus der

[1]) Lungwitz: Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 18, S. 80. 1892.
[2]) Tappeiner: Zitiert auf S. 983.
[3]) Klein, W.: Biochem. Zeitschr. Bd. 117, S. 67. 1921.
[4]) Klein, W.: Zeitschr. f. Tierzüchtung u. Züchtungsbiol. einschl. Tierernährung Bd. 6, S. 55. 1926.
[5]) Krogh, A. u. H. O. Schmidt-Jensen: Biochem. journ. Bd. 14, S. 686. 1920.

Atmung stammende CO_2 zu berechnen. Klein macht mit Recht darauf aufmerksam, daß die Gärungen aber nie gleichmäßig verlaufen und die wahren Werte des Quotienten um 30% schwanken. Man erhält also mit solcher Berechnung nur höchst ungenaue Zahlen.

In den Pansengasen befindet sich gelegentlich auch H_2, der jedoch, worauf schon Tappeiner aufmerksam machte, höchstens in geringen Mengen vorhanden ist oder auch ganz fehlen kann. Krogh und Schmidt-Jensen vermißten bei ihren Untersuchungen H_2 regelmäßig und sind infolgedessen geneigt, eine H_2-Gärung im Pansen überhaupt abzulehnen und, wenn H_2 gefunden wurde, dies auf methodische Ursachen zurückzuführen. Dem kann aber nicht zugestimmt werden. Meist werden diese Gärungen immer als Cellulosegärungen bezeichnet, obwohl dies, da auch andere Kohlenhydrate vergoren werden, nicht richtig sein kann. Man unterscheidet bei diesen seit alters her CH_4-Gärung und H_2-Gärung, die von verschiedenen Bakterien, die zuerst Omeliansky[1]) beschrieb, hervorgerufen werden sollen. Auch die bei der H_2-Gärung angetroffenen Bacillen sind von Ankersmit im Pansen gefunden worden, und es ist nicht einzusehen, warum diese nicht auch einmal günstige Wirkungsbedingungen finden sollen; entscheidend scheinen hierfür die Reaktionsverhältnisse zu sein, indem alkalische Reaktion H_2-Gärung begünstigt. [Ausführliche Diskussion dieser Frage bei Biedermann.] H_2 entsteht außerdem bei der Vergärung der Kohlenhydrate durch die sog. Buttersäurebacillen. Im übrigen gelang es Klein durch geeignete Fütterung die Methangärung im Pansen des Schafes in reine Wasserstoffgärung überzuführen.

Infolge der großen methodischen Schwierigkeiten, die sich dem Studium der Gärungen und insbesondere ihres quantitativen Verlaufs am lebenden Tiere entgegenstellen, hat man sich von jeher bemüht, die Gärungen in vitro fortzusetzen. In der Tat treten Nachgärungen in frisch entnommenem Panseninhalt, bei denen Gase ähnlicher Zusammensetzung entbunden werden, ein. Insbesondere hat Markoff[2]) im Zuntzschen Institut ausführliche Untersuchungen dieser Art ausgeführt und dabei auch die energetischen Verhältnisse eingehend berücksichtigt. Es ergaben sich in Ergänzung früherer Untersuchungen von Mallèvre[3]) und Zuntz[4]) eine Reihe von Folgerungen, die für den Nährwert der Kohlenhydrate und insbesondere den der Cellulose bei Wiederkäuern von Wichtigkeit sind. Der Teil der Energie der Kohlenhydrate, der in Form von Gasen und Gärungswärme entbunden wird, geht dem Tiere verloren, er beträgt insgesamt etwa 10%; der Rest von 90% gelangt in Form von flüchtigen Fettsäuren, die durchschnittlich das Molekulargewicht der Buttersäure besitzen, zur Verwertung seitens des Tieres, indem sie resorbiert und beim Stoffwechsel verbraucht werden. Markoff nimmt an, daß fast das ganze verdaute Kohlenhydrat der Gärung unterliegt und nur wenig als Zucker resorbiert wird. Weiter ergeben diese Versuche die schon von Tappeiner gezogene Folgerung, daß Stärke und Zucker dieselbe Zersetzung wie die Rohfaser erleiden und die schwerer angreifbare Rohfaser bzw. Cellulose durch Zufuhr leicht angreifbarer Kohlenhydrate vor dem Angriff schützen. Die Gärung wird dadurch, daß eben diese leicht angreifbaren Kohlenhydrate zur Verfügung stehen, erheblich gesteigert. Diese Ergebnisse bestätigen somit die Erklärung, die Zuntz[1]) früher für einige wichtige Fragen der Ernährungsphysiologie der Wiederkäuer gegeben hat.

[1]) Omeliansky, M. W.: Bull. de la soc. de chim. biol. St. Petersburg Bd. 7, S. 411. 1899; Bd. 9, S. 251. 1903; in Lafar: Handb. d. techn. Mykol. Bd. III, S. 245. 1908.

[2]) Markoff, J.: Biochem. Zeitschr. Bd. 34, S. 211. 1911. — Markoff, J.: Zitiert auf S. 983.

[3]) Mallèvre, A.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 49, S. 460. 1891.

[4]) Zuntz, N.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 49, S. 477. 1891.

Zunächst erklärt sich hiermit die sog. *Verdauungsdepression*, die bei kohlenhydratreicher und eiweißarmer Ernährung aufzutreten pflegt und in einer ungenügenden Ausnützung der Kohlenhydrate besteht. Da die leichtlöslichen und deshalb für die Bakterien leicht angreifbaren Kohlenhydrate die Bakterien von der Rohfaser ablenken, bleiben die Zellwände zum großen Teil intakt, und es bleiben deshalb viel mehr Nährstoffe in Celluloseschüllen eingeschlossen als bei richtiger, reichlicher Cellulosegärung. Durch Zufütterung von Eiweiß oder dessen Spaltungsprodukten gelingt es, wie die Markoffschen Versuche zeigen, unter bedeutender Steigerung der Pansengärung, die zwar zu einer Mehrlösung von Cellulose, aber auch zu einem noch vermehrten Abbau von löslichen Kohlenhydraten führt, die Verdauungsdepression zu beseitigen. Die zugefütterten Eiweißstoffe fördern bei Anwesenheit eines Überschusses an löslichen Kohlenhydraten die Bildung brennbarer Gase, ohne, wie Kellner nachweisen konnte, selbst daran beteiligt zu sein. Markoff beobachtete durch Zugabe von Asparagin eine Verdoppelung der Gärungsgase [Zuntz[1])].

Weiter erklärt sich die durch Respirationsversuche von Kellner[2]) zuerst ermittelte, später von Fingerling[3]) bestätigte Tatsache, *daß Cellulose und Stärke bei Wiederkäuern den gleichen Nährwert besitzen*, daraus, daß beide Kohlenhydrate nach den Markoffschen Versuchen zu denselben Produkten vergoren werden. Bei den Tieren mit einhöhligem Magen aber (Schwein, Pferd) hat *Stärke einen höheren Nährwert* als Cellulose, da hier in den proximalen Darmabschnitten keine Gärverluste eintreten, sondern die Stärke fermentativ zu Zucker aufgespalten und resorbiert wird. Anderseits bleibt der Nährwert der Cellulose bei Wiederkäuern und Herbivoren mit einhöhligen Mägen gleich, da bei allen diesen Tierarten die Cellulose lediglich durch Vergärung gespalten werden kann. Diese Erklärung ist sehr einleuchtend, kann aber nur dann richtig sein, wenn die Stärke bei den Wiederkäuern ebenso wie die Cellulose *total* vergoren wird. Das ist aber nach den von Steinhauf in unserem Institut ausgeführten Untersuchungen über den Transport der Nahrung durch die Wiederkäuervormägen nicht der Fall. Wir sahen dabei unveränderte Stärkekörnchen nach Körner- und Mehlfütterung in großen Mengen in den Labmagen eintreten.

Die wirtschaftliche Bedeutung dieser Frage liegt auf der Hand, und es sind von Zuntz und Mitarbeitern[4]) Wege gewiesen worden, die es ermöglichen, die löslichen Kohlenhydrate der Vergärung im Pansen weitmöglichst zu entziehen und dem Labmagen unverändert zuzuführen. Er konnte zeigen, daß es durch rationelle Verteilung der Futterbestandteile gelingt, die Pansengärungen so zu leiten, daß einerseits die Gärverluste beschränkt, andererseits die für die Ausnutzung der Nahrung nützlichen Gärvorgänge gefördert werden.

Als weiteres für die Entstehung der Gärgase wichtiges Ergebnis der Markoffschen Untersuchungen ist noch hervorzuheben, daß ein Teil der CO_2, der oft sehr beträchtlich werden kann, bei der Neutralisation der gebildeten Gärungssäuren durch das Bicarbonat des Speichels entsteht. Da die Alkalinität des Ochsenspeichels, auf Soda berechnet, 0,6—0,65, im Mittel 0,6% beträgt, und man pro Tag beim Rind die Sekretion einer Speichelmenge erwarten kann, die etwa 300 g Na_2CO_3 den Vormägen zuführt, so erkennt man die außerordentliche Wichtigkeit des Speichelzuflusses für die Gärungsvorgänge und die Neutralisation des Inhaltes. Markoff macht aber darauf aufmerksam, daß diese Menge keineswegs genügt, um die großen Mengen Gärungssäuren zu neutralisieren, so daß schließlich doch eine saure Reaktion resultiert.

---

[1]) Zuntz, N.: Naturwissenschaften H. 1, S. 7. 1913.
[2]) Kellner, O.: Die Ernährung der landwirtschaftl. Nutztiere. Berlin, 8. Aufl.
[3]) Fingerling, G. u. Mitarbeiter: Landwirtschaftl. Versuchs-Stat. Bd. 84, S. 189. 1914.
[4]) Zuntz, N. u. Mitarbeiter: Landwirtschaftl. Versuchs-Stat. Bd. 79/80, S. 781. 1913.

Nicht unerwähnt dürfen hier die in praktischer Hinsicht wichtigen Befunde Sjollemas[1]) bleiben, nach denen die Milchkuh die bei den Gärungen entstehenden Fettsäuren zum Aufbau des Milchfettes verwendet, und man den Gehalt der Butter an flüchtigen Fettsäuren durch Beifütterung von Zucker, die eine besonders reichliche Bildung solcher Fettsäuren zur Folge hat, steigern kann.

Die Cellulose kommt mit geringen Ausnahmen in der Natur nicht in reinem Zustande vor, sondern ist, abgesehen von einer Mischung mit Asche, Harz, Wachs und stickstoffhaltiger Proteinsubstanz, stets enger an andersartige Polysaccharide, die sog. Hemicellulosen, gebunden, unter denen die Pentosane vorherrschen. Auch diese Polysaccharide werden von Bakterien vergoren. So isolierte McCollum und Brannon[2]), Schmidt, Petersen und Fred[3]) pentosanlösende Bakterien und Schimmelpilze, während Shimizu[4]) andere Hemicellulosen (Inulin und Lichenin) vergärende Organismen isolieren konnten. Als Produkte dieser Gärungen fand letzterer je nach dem Polysaccharid wechselnde Mengen von Buttersäure, Propionsäure, Essigsäure und Ameisensäure.

Sollen aber die Cellulose und die mit ihr vergesellschafteten Polysaccharide vergoren werden, so ist es nötig, daß, worauf bisher weniger geachtet wurde, die die Zellen verkittenden Substanzen, die Pektinsubstanzen, gelöst werden, um so die Zellen für den Angriff der Cellulosevergärer frei zu machen. Auch hier ist das Tier mangels geeigneter Fermente auf die Tätigkeit von Bakterien angewiesen. Am leichtesten ist nach Lehmann und Neumann[5]) diese Eigenschaft an verschiedenen Verwandten des Bac. mesentericus und vulgatus nachzuweisen, die Scheiben frischer Gemüse sehr rasch zu Brei erweichen. Henneberg[6]) beschreibt ebenfalls verschiedene Pektinverzehrer, Bac. Ellenbergeri ad. int. und Angehörige der Macerans- und Granulobactergruppe.

d) Eiweißabbau.

Hand in Hand mit den bei der Kohlenhydratvergärung ablaufenden Vorgängen erfolgt Eiweißabbau durch die zahlreichen Bakterien, welche proteolytische Fermente enthalten, die zum Teil auch extracellulär wirken, und auch durch anaerobe Fäulniserreger. Wann und inwieweit die letzteren zur Wirkung gelangen, wird im wesentlichen von den Reaktionsverhältnissen abhängig sein. Zweifellos sind diese Vorgänge nicht sehr umfangreich und kommen vielleicht periodisch infolge saurer Reaktion ganz zum Erliegen. Sicher aber laufen sie ab, denn ihre Produkte sind aus Panseninhalt darstellbar. So isolierte Tappeiner[7]) Indol, Skatol, Phenol und aromatische Oxysäuren, was auch von Scheunert[8]) bestätigt wurde. Insbesondere wurde auf dessen Veranlassung beim Schafe der Phenolgehalt des Pansens von E. Meyer[9]) bestimmt und auf 1000 ccm Inhalt einmal mit 0,14 g, bei einem anderen Tiere mit 0,57 g, als Parakresol berechnet, gefunden. Quantitativ ist die Eiweißspaltung im Pansen nur unbeträchtlich. Scheunert[8]) fand in 1000 g Panseninhalt nur etwa 1 g Eiweiß in unkoagulierbarer Form. Da ein Teil dieser geringen Menge aus Nahrung und Speichel stammt, kann die Eiweißspaltung nur eine sehr geringfügige sein.

[1]) Sjollema, B.: Ber. d. V. internat. Kongr. f. angew. Chem. Berlin.
[2]) McCollum, u. W. A. Brannon: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 31, S. 52. 1909.
[3]) Schmidt, E. G., W. H. Petersen u. E. B. Fred: Soil science Bd. 15, S. 479. 1923.
[4]) Shimizu, S.: Biochem. Zeitschr. Bd. 117, S. 227. 1921.
[5]) Lehmann, K. B. u. R. O. Neumann: Bakteriologische Diagnostik. München 1920.
[6]) Henneberg: Zitiert auf S. 982.
[7]) Tappeiner, H.: Ber. d. dtsch chem. Ges. Bd. 14, S. 2382. 1881.
[8]) Scheunert, A.: Otto Wallach-Festschrift. Göttingen 1908, S. 584.
[9]) Meyer, E.: Dissert. Dresden-Leipzig 1911.

Von dieser geringen Menge entfällt ein großer Teil auf abiurete Substanzen, zu denen jene Eiweißfäulnisprodukte zu rechnen sind. Weiter konnten aber auch Abderhalden und Mitarbeiter (l. c.) geringe Mengen von Aminosäuren isolieren.

Wichtig ist in diesem Zusammenhange auch die Frage, ob bei der Vergärung stickstoffhaltiger Substanzen im Pansen *elementarer N entbunden* werden kann. Diese Frage ist für alle Untersuchungen des Eiweißstoffwechsels bei Wiederkäuern von Wichtigkeit, da, wenn elementarer N entbunden würde, die Aufstellung einer N-Bilanz nicht möglich wäre. Nach allen vorliegenden Untersuchungen nimmt aber der Wiederkäuer in dieser Richtung keine Sonderstellung gegenüber den anderen Tieren ein, so daß also auch für ihn die Nichtbeteiligung elementaren Stickstoffs am Stoffwechsel Gesetz ist. In diesem Sinne spricht sich z. B. auch Löhnis[1]) aus, und ferner haben Scheunert, Klein und Steuber[2]) bei zahlreichen Versuchen in einer luftdicht schließenden Respirationskammer keine die Fehlergrenzen überschreitende Zunahme von elementarem N feststellen können. Bezüglich der Frage des Verhaltens der Nitrate in dieser Richtung hat Rogozinsky[3]) gezeigt, daß der gesamte so eingeführte N im Harn quantitativ in Form N-haltiger Verbindungen wieder ausgeschieden wird. Die Untersuchungen dieses Autors sind insofern von Interesse, als bei in vitro-Versuchen nach Nitratzusatz zu Panseninhalt durch denitrifizierende Bakterien eine Entbindung von N stattfand. Beim lebenden Tiere war dies aber nicht der Fall. Man sieht hieraus, daß man in-vitro-Versuche gerade bei Panseninhalt der Wiederkäuer niemals als beweisend für die tatsächlichen Verhältnisse am lebenden Tiere ansehen kann.

e) Synthetische Vorgänge.

Von gleicher Wichtigkeit ist die umgekehrte Frage, ob im Panseninhalt Assimilation elementaren Stickstoffs stattfinden kann. Auch für sie liegen keine Anhaltspunkte vor.

Von großem theoretischen und praktischen Interesse ist die weitere Frage, ob die Bakterienflora des Pansens in der Lage ist, ihren N-Bedarf aus einfachen, nicht eiweißartigen Verbindungen zu decken und aus ihnen und stets vorhandenen N-freien Nährstoffen und Salzen ihr eigenes Körpereiweiß, also Bakterieneiweiß, aufzubauen, welches dann, im Labmagen und Darm durch die eiweißspaltenden Fermente verdaut, zur Deckung des Eiweißbedarfs der Wiederkäuer herangezogen werden könnte. Diese Frage hat eine eminent praktische Bedeutung deshalb, weil in pflanzlichen Futtermitteln stets ein gewisser, oft ein sehr großer Teil der N-haltigen Verbindungen in Form solcher nicht eiweißartiger Verbindungen angetroffen wird und sich somit die Frage erhebt, ob diese Verbindungen als verdauliches Eiweiß wirken oder nicht. Die Frage hat eine sehr umfangreiche Bearbeitung mit Hilfe des Stoffwechselversuchs erfahren, wobei an der Hand der N-Bilanz das Verhalten dieser Verbindungen studiert und auch an lactierenden Tieren (Rindern, Schafen, Ziegen) geprüft wurde, ob diese Verbindungen zur Bildung des Milcheiweißes beitragen oder nicht.

Im Gebrauch der Futtermittelanalyse wird der nach Kjeldahl ermittelte N-Gehalt in üblicher Weise auf Eiweiß umgerechnet, welches als *Rohprotein* bezeichnet wird. Mit Hilfe bestimmter Methodik, die von Stutzer und Barnstein[4]) ausgearbeitet worden ist, gelingt es, den wirklichen Eiweißgehalt zu ermitteln, welcher dann als *Reineiweiß* bezeichnet

[1]) Löhnis: Handb. d. landwirtschaftl. Bakteriol. Berlin 1910.
[2]) Scheunert, A., W. Klein u. M. Steuber: Biochem. Zeitschr. Bd. 133, S. 137. 1922.
[3]) Rogozinsky, F.: Bull. des acad. polonaise des science et des Lett. Sér. B. 1921, S. 35.
[4]) Stutzer u. Barnstein: Bei J. König: Unters. landwirtschaftl. u. gewerbl. wicht. Stoffe. Berlin 1911.

wird. Man muß sich nun zunächst klar werden, welcher Art die Verbindungen sind, die in die Differenz von Roh- und Reinprotein fallen, und die man ganz allgemein als nichteiweißartige N-Verbindungen oder auch als Amide bezeichnet, da die Amide unter ihnen die Hauptmenge ausmachen. Die Art und Zahl der in Frage kommenden Verbindungen ist groß und verschieden, je nach der Art der Pflanzen. Sie entstehen teils als Vorstufen der Eiweißbildung in der Hauptentwicklungsperiode der Pflanzen oder bei der Keimung sowie auch im Schlußstadium der pflanzlichen Entwicklung als Abbauprodukte von Eiweiß. Reichlich sind sie deswegen gerade in jüngeren, wachsenden Pflanzen, also in allen grünen Pflanzenteilen sowie vor allem auch in Hackfrüchten und Wurzelgewächsen vorhanden. Nach ihrer Art aufgezählt, findet man darunter Asparagin, Glutamin, Leucin, Tyrosin, ferner seltener auch Purinderivate, Glucoside, Alkaloide und Basen, weiter aber auch Ammoniumsalze und Nitrate.

Es sind also hierunter, insbesondere repräsentiert durch Leucin und Tyrosin, Aminosäuren, von denen wir wissen, daß sie ohne weiteres im Stoffwechsel synthetisch verwertet werden, und namentlich wie Tyrosin, welches mit zu den lebensnotwendigen Aminosäuren gehört, unterwertige Eiweißkörper vollwertig ergänzen können. Da die pflanzlichen Eiweißkörper manchmal nicht ganz vollwertige Gemische darstellen (Osborne und Mendel), sind Ergänzungsmöglichkeiten gegeben. Schwieriger ist die Frage schon im Hinblick auf die ausgesprochenen Amidsubstanzen wie Asparagin und Glutamin zu beurteilen, und sie sind gerade wegen ihres Vorkommens besonders wichtig. Diesbezüglich hat nun der Stoffwechselversuch einen scharfen Unterschied zwischen den Wiederkäuern einerseits und allen anderen Tieren anderseits ergeben. Bei den ersteren zeigen zahlreiche Stoffwechselversuche und viele praktische Erfahrungen, daß die *Amide einen beträchtlichen Teil des Futtereiweißes ersetzen können*, während bei allen anderen Tieren dies nicht der Fall ist[1]). Es ist klar, daß als Ursache dieses Unterschiedes der mehrhöhlige Magen und die in ihm ablaufenden Gärungen in Betracht kommen.

Es bieten sich hier zwei Erklärungsmöglichkeiten, die in zwei Theorien zum Ausdruck kommen, von denen die eine von Zuntz, die andere von Hagemann ausgesprochen worden ist. Zuntz vermutet, daß die Amide von den Bakterien als N-Quelle leicht verwendet werden können und somit die Bakterien von eigentlichem Futtereiweiß ablenken. Dieses wird dadurch vor der Zersetzung geschützt und steht infolgedessen in den distalen Abschnitten des Verdauungsschlauches in vermehrter Menge der fermentativen Spaltung und Resorption zur Verfügung, als wenn keine Amide vorhanden wären. In dieser Richtung von Müller[2]) in vitro angestellte Versuche führten zu dem Ergebnis, daß in mit Panseninhalt geimpften Nährlösungen die Eiweißsubstanzen bei Zusatz von Asparagin weit weniger abgebaut wurden als ohne Asparagin. Die Hagemannsche Theorie nimmt an, daß bei den Pansengärungen direkt verdauliches Bakterieneiweiß synthetisiert würde und *wird wohl zur Zeit von den meisten Autoren anerkannt.*

In Verfolg dieser Untersuchungen ist versucht worden, noch einfachere Verbindungen — Ammonsalze — für den Wiederkäuer mit Hilfe seiner Pansenbakterien nutzbar zu machen. In neuester Zeit hat weiter W. Völtz[3]) die Verwendung von Harnstoff als Eiweißquelle für Wiederkäuer vorgeschlagen und dafür selbst positive Ergebnisse erbracht. Der uns hier interessierende Teil des Problems, nämlich die Synthese von Bakterieneiweiß im Pansen aus Amiden, Ammoniumverbindungen, Harnstoff u. dgl., hat nun leider nur eine sehr geringe Bearbeitung erfahren. Als einziger hat Max Müller[2]) im Lehmannschen Institut versucht, durch Züchtung von Pansenbakterien auf asparagin- und

[1]) Literatur bei Honcamp: Fütterungslehre. 1924.
[2]) Müller, M.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 112, S. 245. 1906.
[3]) Völtz, W.: Biochem. Zeitschr. Bd. 102, S. 151. 1920.

weinsauren ammoniumhaltigen Nährböden eine Synthese von Eiweiß zu erzielen. Er gelangt auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Schlusse, daß durch die Tätigkeit von Bakterien lösliche, sich gewissen gebräuchlichen Fällungsmitteln gegenüber wie Pepton und Reineiweiß verhaltende Produkte entstünden. Weiter hat Müller Pansenbakterien auf einen aus weinsaurem Ammonium 12,5, Zucker (kein Gummi arabicum) 5,0, phosphors. Kalium 0,4, schwefels. Calcium 0,3, Chlornatrium 0,45 und etwa 15 Tropfen Glycerin bestehenden Nährboden überimpft und Bakterienmassen gezüchtet, die er nach Trocknung an eine Hündin verfütterte und damit eine Nährwirkung fand, die derjenigen des in einem Parallelversuche gefütterten Blutalbumins mindestens gleichkam, soweit N-Umsatz und Gewicht des Tieres allein darüber entscheiden können. Er erblickt hierin den Beweis einer Synthese verdaulichen Eiweißes aus Amiden durch die Pansenbakterien. Sicherlich ist die ganze Frage gegenwärtig noch nicht einwandfrei geklärt. Es kann nicht bezweifelt werden, daß gewisse Bakterien, z. B. Bac. vulgatus, die sich im Pansen befinden, auf Nährböden, die als einzige Stickstoffquelle Asparagin oder Harnstoff enthalten, Häute, also Bakteriensubstanzen, bilden, die Bakterieneiweiß enthalten. Ob ein solcher Vorgang, der in vitro unter aeroben Verhältnissen abläuft, in so umfangreicher Weise, wie es nötig wäre, bei dem relativ kurzen Aufenthalt im Pansen, wo anaerobe Verhältnisse bestehen, vor sich gehen kann, bleibt dahingestellt. Müller isolierte auch weniger solche Produkte, als vielmehr höhermolekulare eiweißartige Substanzen, die in *löslicher* Form in seinen Nährlösungen enthalten waren und durch ein kompliziertes Verfahren ausgefällt wurden. Auch hierbei wird man bedenken müssen, daß im Momente der Überimpfung vom Pansenmaterial auf künstliche Nährböden und bei Innehaltung aerober Verhältnisse eine wesentliche Verschiebung in der Qualität der Flora gegenüber den natürlichen Verhältnissen eintreten wird. Ob also das „Bakterieneiweiß", welches unter künstlichen Verhältnissen gewonnen, wirklich auch im Pansen entsteht oder den dort evtl. entstehenden synthetischen Produkten entspricht, erscheint fraglich. Wichtig für diese Frage sind Untersuchungen von Sjollema und van der Zande[1]), die Pansenbakterien auf Uschinskylösung impften und fanden, daß diese Bakterien Tryptophan und Tyrosin aus Asparagin und auch aus Harnstoff als N-Quelle aufbauen konnten. Dieser Befund steht gut in Einklang mit dem von Logie[2]) und Braun und Cahn-Bronner[3]), die ebenfalls Tryptophansynthese durch Bakterien beobachten konnten. Sjollema und van der Zande konnten hingegen nicht nachweisen, daß unter normalen, insbesondere anaeroben Verhältnissen im Pansen eine ebensolche Synthese stattfindet. Nach allem sind also die tatsächlichen Verhältnisse noch recht undurchsichtig. Die Möglichkeit einer Erklärung eröffnet vielleicht eine neue Untersuchung von C. Schwarz[4]), der es unternahm, in Panseninhalten von Schlachttieren den auf Bakterienmasse, Infusorienmasse, sowie gelöste und ungelöste Futtermassen entfallenden Stickstoff zu bestimmen. Er berechnet, daß in 100 kg Panseninhalt 2,79 kg Mikroorganismen, entsprechend 256 g Eiweiß, enthalten sein müßten. Es erscheint ihm deshalb nicht unwahrscheinlich, daß der größte Teil des Eiweißbedarfs der Wiederkäuer auf dem Umweg über Mikroorganismeneiweiß verwertet wird. Weitere Untersuchungen werden in Aussicht gestellt und sind auch im Hinblick auf die sehr großen methodischen Schwierigkeiten sehr erwünscht. Zu einer endgültigen Klärung der Frage wird

[1]) Sjollema, B. u. J. E. van der Zande: Proceedings Koninkl. Akad. van Wetenschappen te Amsterdam Bd. 25, S. 482. 1922.
[2]) Logie: Journ. of pathol. a. bacteriol. Bd. 23, S. 224. 1919/1920.
[3]) Braun u. Cahn-Bronner: Biochem. Zeitschr. Bd. 131, S. 272. 1922.
[4]) Schwarz, C.: Biochem. Zeitschr. Bd. 156, S. 130. 1925.

es notwendig sein, den Nachweis einer erheblichen Zunahme der Bakterien — bzw. Bakterien- und Infusorienmenge — nach Fütterung von Amiden, Harnstoff und ähnlichen Substanzen oder den Nachweis großer Mengen löslicher Aminosäuren sowie von Peptonen und Albumosen nach solcher Fütterung gegenüber amidarmer Fütterung zu erbringen. Verwickelt wird die Frage noch dadurch, daß die neuen Stoffwechselversuche bezüglich der Harnstofffrage einen Ansatz von Fleischeiweiß nach Harnstofffütterung trotz vorhandenen N-Retentionen nicht folgern lassen [Scheunert, Klein und Steuber[1])], während andererseits von Hansen, Richardsen, Morgen und vor allem Völtz und Honcamp und ihren Mitarbeitern[2]) die Wirkung des Harnstoffs als Eiweißersatz bei Milchtieren als erwiesen angesehen wird.

f) Bakterielle Vorgänge in Psalter und Labmagen.

Wie eingangs dargetan, entspricht qualitativ die Flora des Inhalts von Psalter und Labmagen weitgehend jener, die jeweils im Pansen angetroffen wird. In quantitativer Richtung bestehen aber deutliche Unterschiede, insofern als die Flora spärlicher wird. Der zwischen den Psalterblättern liegende Inhalt ist relativ trocken, da die flüssigen Anteile, soweit sie nicht sofort zum Labmagen geschafft werden, ausgepreßt werden. Hieraus erklärt sich die Abnahme der bakteriellen Vorgänge und der Zahl der Keime. Lebende Infusorien werden hier nicht mehr angetroffen. Der Psalter besitzt nur mechanische Funktion. Der Labmageninhalt ist sehr dünnflüssig (H_2O-Gehalt 80—90%) und entspricht, wie erwähnt, dem reinen Drüsenmagen der Carnivoren und des Menschen; auch in ihm sind die bakteriellen Vorgänge ziemlich stillgelegt, woran sich auch die HCl des dort ergossenen Magensaftes beteiligt. Gelegentliche Milchsäuregärung wird allein darin ablaufen können. Die Reaktion ist überall sauer und beträgt nach Ellenberger und Hofmeister[3]), auf HCl berechnet, im Durchschnitt 0,05—0,12%. Die saure Reaktion wird nach diesen Autoren aber vorwiegend durch *Milchsäure* bedingt, während die übrigens erst in den späteren Verdauungsstunden nachweisbare HCl hinter ihr an Menge beträchtlich zurücksteht. Außer der Milchsäure finden sich an Gärungssäuren noch Essigsäure und Buttersäure in Spuren. A. Meyer[4]) führte den Nachweis von Phenol, das natürlich ebenso wie ein Teil der Milch-, Essig- und Buttersäure aus dem Pansen stammt.

II. Bakterielle Vorgänge im Darm der Pflanzenfresser.

A. Dünndarm.

Im Gegensatz zu Mensch und Carnivoren beherbergen die herbivoren und omnivoren Tiere auch in ihrem Dünndarm eine reiche Bakterienflora, wenn auch in den proximalen Abschnitten des Dünndarms, namentlich im Duodenum, Zahl und Artenreichtum der Bakterien häufig geringer als in anderen Darmabschnitten sein mögen. Baumatz[5]) gibt an, beim Meerschweinchen den oberen Dünndarm häufig keimfrei gefunden zu haben.

1. Die Dünndarmflora.

a) Pferd.

Huber[6]) fand beim *Pferd* im *Duodenum* Bact. coli, Mikrokokken, Sarcinen, Bact. helvolum, Streptokokken und Actinomyceten, im *Jejunum* Bact. coli, Bact. punctatum,

[1]) Scheunert, A., Klein u. Steuber: Zitiert auf S. 988.
[2]) Honcamp, F., St. Koudela u. E. Müller: Biochem. Zeitschr. Bd. 143, S. 111. 1923.
[3]) Ellenberger u. Hofmeister: Zitiert auf S. 969.
[4]) Meyer, A.: Zitiert auf S. 987.
[5]) Baumatz, S.: Zitiert auf S. 978. [6]) Huber: Zitiert auf S. 971.

Bact. vulgare, Micrococcus pyogenes albus und citreus, Bact. lactis aerogenes, Micrococcus luteus, Sarcina aurantiaca, dem Bac. subtilis nahestehende Organismen, Bac. mesentericus und Schimmelpilze, im *Ileum* Bact. coli, Mikrokokken, Sarcinen, subtilisartige Bacillen, Bact. punctatum, Bac. sulcatus liquefaciens, Bac. mesentericus u. a. Von *anaeroben* Keimen traf er *nur* im Jejunum Bac. amylobacter van Tieghem an. A. Hopffe[1]) fand im *Duodenum* Bact. coli, verflüssigende milchsäuernde Mikrokokken, Streptococcus pyogenes albus, ferner den von Dyar und Keith[2]) zuerst isolierten und beschriebenen Bac. equi intestinalis, der nach seinem morphologischen und biologischen Verhalten dem Bact. coli entschieden sehr nahesteht. Weiter fanden sich im Duodenum gramnegative, plumpe, bewegliche Bacillen, Actinomyceten und Sarcinen. Aus dem *Ileum* isolierte sie an erster Stelle stehend wieder Bact. coli, außerdem Bac. subtilis, Bac. mesentericus, Bac. pseudo-tetani, Mikrokokken, darunter Micrococcus coronatus, Bact. fluorescens, Bac. butyricus, Bac. esterificans, Bac. mycoides, Bac. equi intestinalis, Bact. vulgare, Streptokokken, Bact. pyocyaneum und endlich Sarcina aurantiaca. *Anaerobe* Bacillen, und zwar Bac. putrificus und Bac. amylobacter fand sie *nur* im Ileum, und auch da nur in einigen Fällen.

Wir haben also im Dünndarm des Pferdes eine in allen Abschnitten ziemlich bunte Flora vor uns, in der *Bact. coli stets bei weitem dominiert.* Es ist dabei zu bemerken, daß die Bakterienflora des Duodenums an Artenreichtum den distalen Darmabschnitten, speziell dem Ileum, wesentlich nachsteht. Als besonders wichtig ist im Gegensatz zum Menschen und den Carnivoren die Auffindung von *typischen anaeroben Fäulniserregern* im *Ileum* hervorzuheben, da hiermit die Wahrscheinlichkeit einer wenn auch beschränkten Eiweißfäulnis in den Endabschnitten des Dünndarms des Pferdes gegeben ist. Bemerkenswert ist noch nach den Befunden von Hopffe, daß die aerobe Flora des Dünndarmes sich nicht wesentlich von der des Enddarmes unterscheidet.

b) Schwein.

Mit der Bakteriologie des Darmkanales des *Schweines* beschäftigten sich Heinick[3]) und auf Veranlassung von Scheunert A. Hopffe (nicht veröffentlicht).

Im Dünndarm fand Heinick wie beim Pferde an erster Stelle stets Bact. coli, daneben aber auch regelmäßig reichlich Bact. lactis aerogenes. Auch Micrococcus pyogenes aureus fehlte kaum jemals. Häufig angetroffen wurden ferner Schimmelpilze, Oidium lactis, Bact. Zopfii und Actinomyceten, während Micrococcus albicans und flavus, Sarcina lutea und flava, Bact. vulgare, Bact. proteus mirabilis und Zenkeri, Paracolibakterien, Hefe und andere eine nur untergeordnete Rolle spielten. Der Nachweis *anaerober* Keime gelang Heinick *nicht.* Die Hopffeschen Untersuchungen beim Schwein beschränken sich, was aerobe Arten anbetrifft, nur auf bakterioskopische Betrachtungen. Sie fand dabei im Duodenum wie auch im Ileum vorwiegend gramnegative, koliartige Stäbchen, Diplokokken und einige Sporenbildner. Der Nachweis *anaerober* Keime glückte ihr *ebensowenig* wie Heinick.

Die Flora des Dünndarmes des Schweines zeigt also *große Ähnlichkeit* mit der des Pferdes, nur tritt hier neben *Bact. coli* im Bact. lactis aerogenes ein Milchsäurebacterium regelmäßig in den Vordergrund. Die Menge der Keime scheint großen Schwankungen unterworfen zu sein, denn während Heinick den Bakteriengehalt des Dünndarmes trotz seiner Buntheit als überaus spärlich bezeichnet, sah Hopffe in Ausstrichen sowohl aus Dünndarm als auch Ileum viel Keime. *Anaerobe Fäulniserreger* wurden *nicht* angetroffen.

c) Hamster.

Der Dünndarm des *Hamsters* birgt nach den Untersuchungen von Hopffe[4]) eine ziemlich reichliche und bunte Flora.

[1]) Hopffe, A.: Zitiert auf S. 971.
[2]) Dyar, H. G. u. S. C. Keith: Ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Bd. 16, S. 838. 1894.
[3]) Heinick, E.: Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 29, S. 476. 1903.
[4]) Hopffe: Zitiert auf S. 979.

Hopffe fand im *Duodenum* an erster Stelle Bact. coli, daneben aber stets auch reichlich Milchsäurebakterien (Streptococcus acidi lactici und Bact. lactis aerogenes). Außerdem traf sie mehr oder weniger reichlich Mikrokokken, darunter Micrococcus candicans und tetragenus, Diplokokken, Sarcina lutea, „Lange" Milchsäurebakterien, Bac. mesentericus und mycoides, sowie Bact. vulgare und Bac. proteus Zenkeri an. Die Flora des *Jejunums* erwies sich mit der vom *Ileum* identisch und setzte sich zusammen aus Bact. coli, Bact. lactis aerogenes, Streptococcus acidi lactici, verflüssigenden Kokken, Sarcina lutea, „Langen", Milchsäurebakterien und Bac. mesentericus. Bact. coli dominiert, und Bact. lactis aerogenes ist auch hier reichlich vorhanden, während Streptococcus acidi lactici schon in den Hintergrund rückt. *Anaerobe* Bakterien wurden nicht isoliert.

Wir sehen also auch beim Hamster das *Bact. coli an der Spitze* stehen, doch sind die *Milchsäurebakterien* bei ihm *noch reichlicher* zugegen als beim Schwein.

d) Wiederkäuer.

Wie der Hamster besitzen auch die Wiederkäuer eine ziemlich reiche Dünndarmflora [Ankersmit[1]), Fischer[2])]. Es scheint also, daß die Herbivoren mit mehrhöhligen Mägen infolge der Bakterienvermehrung in den Vormägen auch größere Mengen von Bakterien im Dünndarm beherbergen als die Herbivoren mit einhöhligem Magen.

Ankersmit isolierte aus dem Dünndarm des Rindes stets Bact. coli und Streptococcus acidi lactici in mehr oder weniger gleicher Menge. Daneben kamen vor Bact. lactis aerogenes, Bac. megatherium, mesentericus, vulgatus, mycoides, tumescens, der pektinvergärende Bac. asterosporus, verschiedene Mikrokokken und Sarcinen. Von *anaeroben* Bakterien fand er die Omelianskyschen Cellulosevergärer und, aber nur einmal, Bac. putrificus Bienstock.

Die von Fischer im Dünndarm gesunder Ochsen angetroffene Flora war ebenfalls bunt. Auch er traf Bact. coli regelmäßig an, das namentlich in den distalen Abschnitten des Dünndarmes stark hervortrat. Im Gegensatz zu Ankersmit konnte er Streptococcus acidi lactici nicht isolieren, fand aber dafür als regelmäßige Vertreter der Dünndarmflora Bac. mesentericus, vulgatus, mycoides, subtilis, tumescens, Actinomyceten und Micrococcus pyogenes albus, der sich jedoch als avirulent erwies. Hierzu kamen noch häufig Bact. fluorescens Paracolistämme, Mikrokokken (Micrococcus citrinus, candicans, saccatus), Bact. vulgare und Bac. mesentericus ruber. Die Auffindung von anaeroben Bakterien glückte nicht.

Außer diesen ausführlichen Untersuchungen sind noch Untersuchungen von Gröning[3]) und Neubauer[4]) zu erwähnen. Gröning suchte im obersten Viertel des Dünndarmes von Ochsen vergeblich nach Streptokokken. Neubauer untersuchte auf Anaerobier und fand im ganzen Darmkanal nur einen einzigen, streng anaeroben Stamm, und zwar im Dünndarm einen grampositiven Diplokokkus.

Danach findet sich auch bei den Wiederkäuern im Dünndarm eine Flora, die der von Pferd, Schwein und Hamster in ihrer Zusammensetzung ähnelt, die jedoch an Menge die der beiden zuerst genannten Tiere wenigstens in den proximalen Abschnitten übertrifft.

2. Bakterielle Vorgänge im Dünndarm.

Aus dem Überblick über die bisherigen bakteriologischen Befunde ergibt sich zunächst, daß *bei allen untersuchten Herbivoren* jederzeit, also unabhängig vom Verdauungsstadium, *eine ziemlich gleichmäßige, artenreiche Flora im Dünndarm vorkommt*. Man erkennt hierin den überwiegenden Einfluß der Bakterienflora der Nahrung und die Folge der nur geringfügigen Abtötung der Flora im Magen. Immerhin prägt sich der Einfluß des Magens darin aus, daß im proximalen Dünndarmabschnitt, also dem Duodenum, von den Autoren öfter eine an Zahl und Arten geringere Flora gefunden wurde. Es fügen sich somit die bakteriellen Verhältnisse im Dünndarm der Pflanzenfresser ganz folgerichtig an jene an, die man bei Mensch und Hund nach den neuesten Ergebnissen von van der Reis[5])

[1]) Ankersmit: Zitiert auf S. 981. [2]) Fischer: Zitiert auf S. 981.
[3]) Gröning: Inaug.-Dissert. Bern 1901. [4]) Neubauer: Inaug.-Dissert. Bern 1905.
[5]) van der Reis: Klin. Wochenschr. Bd. 2, S. 1479. 1923.

als gültig anerkennen muß. Allerdings muß dabei berücksichtigt werden, daß bei den Herbivoren ein Nüchternzustand des Darmes, in dem kein Chymus in ihm enthalten ist, unter gewöhnlichen Verhältnissen niemals vorkommt. Der Magen dieser Tiere ist während des Lebens bei normaler Fütterung immer gefüllt und in Tätigkeit, der Darm wird also ständig mit Inhalt beschickt. Es kann also ein Vergleich nur mit den Verhältnissen im menschlichen Darm bei Verdauungstätigkeit desselben angestellt werden. Die Frage der Sterilität des leeren Darmes ist für die hier abzuhandelnden Tiere praktisch bedeutungslos. Im übrigen hat aber Ankersmit[1]) bei einem Rind eine sog. leere Dünndarmschlinge abgebunden und untersucht. Er fand darin auf 1 g Masse 30—36 000 Keime, unter denen Streptococcus acidi lactici und Bact. coli auswuchsen. Eine Sterilität bestand also nicht; allerdings betont Ankersmit, daß er manchmal im Dünndarmchymus sogar noch geringere Keimzahlen gefunden habe. Man wird hierbei stets bedenken müssen, daß der Dünndarm dieser Tiere außerordentlich lang ist (Schwein 16—21 m, Pferd 16—24 m, Rind 31—48 m), und daß sich auf diese Strecke der niemals sehr reichliche Inhalt verteilt. Ihm mischen sich dabei sehr große Mengen von Verdauungssäften und von Schleim bei, so daß eine erhebliche Verdünnung zustande kommt.

Von Wichtigkeit sind die *Reaktionsverhältnisse* des Dünndarms, über die sehr zahlreiche Untersuchungen von Ellenberger und seinen Mitarbeitern und Schülern vorliegen. Allerdings sind diese Untersuchungen meist mit Lackmuspapier vorgenommen worden, geben uns also über die wahre Reaktion kein klares Bild. Danach reagiert bei Pferd, Schwein und Wiederkäuern der Inhalt der proximalen Partien des Dünndarmes, und zwar $^1/_3$—$^2/_3$, stets sauer, weiter distal tritt neutrale, schließlich alkalische Reaktion auf. Der Ileuminhalt reagiert fast immer alkalisch. Der Teil, in dem die alkalische Reaktion herrscht, ist um so größer, je länger der Darm ist.

a) Kohlenhydratabbau.

Was die Mitwirkung der Bakterien bei der Dünndarmverdauung anlangt, so wird man in Betracht ziehen müssen, daß bei den herbivoren Tieren im Magen die Milchsäuregärung dominiert. Solche Vorgänge können sich auch im Dünndarme fortsetzen und werden vor allem in seinen proximalen, sauren Inhalt beherbergenden Abschnitten ablaufen; in der Tat ist die saure Reaktion dieser Abschnitte auf Milchsäure zurückzuführen (Ellenberger und Hofmeister), die aus dem Magen stammen kann, deren Entstehung im Dünndarm durch die dortige Flora ebenfalls möglich ist. Hierfür spricht die wesentlich aus kohlenhydratspaltenden Organismen zusammengesetzte Dünndarmflora, die der Dünndarm auch der Herbivoren als den Ort vorwiegender Kohlenhydratgärung erkennen läßt. Abgesehen von den echten Milchsäurebakterien sind hieran die im Dünndarm im Gegensatz zum Magen an erster Stelle stehenden Coliarten beteiligt. Die Frage der *Celluloseverdauung* ist für das Pferd sicher dahin zu beantworten, daß sie in dem Dünndarm nicht oder nur in Spuren erfolgt [Ellenberger und Hofmeister[2])] und kommt praktisch nicht in Frage, da man, wie zahlreiche quantitative Untersuchungen lehren, die gesamte verfütterte Rohfasermenge einer Mahlzeit stets im Rahmen der Fehlergrenzen quantitativ wiederfindet [Scheunert[3])], wenn die Mahlzeit noch nicht über den Dünndarm hinaus vorgerückt ist. Auch ist die Aufenthaltsdauer im Dünndarm verhältnismäßig kurz und wird durch einen fortwährenden Transport durch die langen

[1]) Ankersmit: Zitiert auf S. 981.
[2]) Ellenberger u. Hofmeister: Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 10, S. 329. 1884.
[3]) Scheunert: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 109, S. 145. 1905.

Darmstrecken in Anspruch genommen. Die von Hofmeister[1]) konstatierte ganz geringfügige Celluloselösung würde in das Ende des Dünndarmes zu verlegen sein. Die aus dem Ileuminhalt herausgepreßte Flüssigkeit besitzt geringgradige celluloselösende Wirkung. Bei den Wiederkäuern wird man die Frage in gleicher Weise beantworten müssen, nur ist dabei zu bedenken, daß in den Vormägen eine umfangreiche Cellulosegärung neben bakterieller Zerlegung von Inkrusten, Hemicellulosen und Pektinsubstanzen stattgefunden hat, und daß deshalb die hieran beteiligten und massenhaft vorkommenden Organismen auch in den Dünndarm gelangen (Ankersmit, Omelianskysche Organismen und Bac. asterosporus). Unter Berücksichtigung der im Dünndarm herrschenden Reaktionsverhältnisse, der Aufenthaltsdauer, sowie der Menge des Inhalts kann von einer irgendwie nennenswerten Betätigung dieser Organismen nicht die Rede sein. Es gilt deshalb auch hier das oben beim Pferd Gesagte.

b) Eiweißabbau.

Bezüglich bakteriellen Eiweißabbaus im Dünndarm ist zunächst darauf hinzuweisen, daß sich unter der Dünndarmflora Bakterien befinden, die proteolytische Fähigkeiten besitzen. Hierzu gehören die Erd- und Heubacillen, Proteusarten, Mikrokokken, Fluorescenten, ferner und vor allem die Coliarten, durch deren Tätigkeit aus Eiweiß sehr tiefe Abbauprodukte, die zum Teil auch bei Fäulnis auftreten, abgespalten werden (z. B. Indol, Phenol sowie organische Säuren). Da bei der fermentativen Eiweißspaltung durch Trypsin und Erepsin die von diesen Mikroben bevorzugten Eiweißspaltprodukte gebildet werden, kann nicht bezweifelt werden, daß sie ihre Tätigkeit im Darm entfalten können, zumal nach den oben geschilderten Reaktionsverhältnissen bei der großen Länge des Dünndarmes sicher auf mehr oder weniger langer Strecke optimale Reaktionsbedingungen vorhanden sind. Was die typischen *anaeroben Eiweißfäulniserreger* anlangt, so sind diese nur von Hopffe[2]) sorgfältig studiert worden und bei Schwein und Hamster vermißt, und nur beim Pferd im Ileum gelegentlich gefunden worden. Auch Ankersmit fand einmal Putrificus im Dünndarm. Man sieht hieraus, daß von einer Eiweißfäulnis auch im Dünndarm der Herbivoren im allgemeinen nicht die Rede sein kann. Dies entspricht auch dem Bakterienbefund im Mageninhalt und den Reaktionsverhältnissen im Dünndarm. Da anzunehmen ist, daß die anaeroben Fäulniserreger schon im Magen abgetötet werden, sind Fäulnisvorgänge erst wieder in den alkalisch reagierenden Teilen des Ileums möglich. Dort fand auch Hopffe Bac. putrificus. Es ist anzunehmen, daß es sich hierbei um eine Infektion vom Caecum aus handelt.

c) Zusammenfassung.

Die bakteriellen Vorgänge im Dünndarm der Herbivoren und des Schweines bestehen somit aus Kohlenhydratgärung und Eiweißabbau durch nichtfäulniserregende Organismen. Eiweißfäulnis ist nur geringgradig am distalen Ende des Ileums bei alkalischer Reaktion möglich.

B. Enddarm.

Der Enddarm ist bei den herbivoren Tieren sehr kompliziert gebaut, besitzt vor allem ein sehr großes Caecum und ein bei den einzelnen Tierarten sehr verschieden gebautes Kolon mit zum Teil sehr großem Fassungsvermögen. In ihm verweilen die Inhaltsmassen tagelang. Besonders in seinen proximalen Ab-

[1]) Hofmeister: Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 11, S. 1. 1885.
[2]) Hopffe: Zitiert auf S. 971.

schnitten ist der Inhalt dünnbreiig von hohem Wassergehalt und hat leicht alkalische Reaktion. Dort herrschen also günstigste Bedingungen für bakterielles Leben. Dies kommt vor allem in der Zahl der dort angetroffenen Bakterien zum Ausdruck, die beim Übergang vom Dünndarm zum Enddarm eine plötzliche gewaltige Steigerung erfährt.

1. Die Dickdarmflora.

Die Zusammensetzung der *aeroben* Flora ist fast genau die gleiche wie im Dünndarm, nur tritt sie in größerer Masse auf. Im Gegensatz zum Magen und Dünndarm werden im Enddarm stets reichlich *anaerobe* Bakterien angetroffen.

a) Pferd.

Beim Pferd liegen außer Nachforschungen nach bestimmten Bakterien umfassende Untersuchungen vor. Die ältere Literatur findet sich bei Hopffe[1]).

Choukéwitch[2]) legte bei seinen Untersuchungen im Metchnikoffschen Institut den Hauptwert auf Fäulniserreger und acidophile Bakterien des Enddarmes. Von ersteren fand er im Caecum und Kolon des Pferdes Angehörige der Putrificusgruppe und Bact. vulgare, außerdem aber auch noch solche Bakterien, die das Eiweiß nicht völlig auflösen, aber doch angreifen, und zwar Vertreter der Heubacillen- und Mesentericusgruppe, Bac. aerophilus, selten Bac. megatherium, Bact. pyocyaneum, Micrococcus albus u. a., die teils gar nicht oder nur sehr mangelhaft beschrieben sind. Von der Gruppe der Buttersäurebacillen isolierte er Bac. amylobacter und Bac. phlegmonis emphysematosae. Außer diesen Proteolyten und Buttersäurebildnern fand er auch Cellulose, Hemicellulose und stärkevergärende Organismen. Es gelang ihm wohl, celluloselösende Kulturen zu gewinnen, die Reinkultur der Erreger schlug aber fehl. Als Stärkevergärer gibt Choukéwitch Bac. amylobacter an.

Die erste Untersuchung, die sich auf die gesamte Flora des Enddarmes erstreckt, ist von Huber[3]) ausgeführt worden. Nach ihm kommen im *Caecum* und *Kolon* Bact. coli, Bact. lactis aerogenes, Streptokokken, darunter Milchsäurestreptokokken, Sarcinen, Bact. punctatum, Bac. mesentericus, subtilis, megatherium, Bact. fluorescens, Bact. lactis viscosum u. a. vor. Im *Rectum* fand er ebenfalls Bact. coli und Bact. lactis aerogenes, daneben Streptokokken und Mikrokokken, doch waren hier die Befunde recht wechselnd, Bact. coli kann z. B. ganz fehlen. Von anaeroben Bakterien traf er in Kolon und Rectum Bac. amylobacter an, und in einigen Fällen sprach der putride Geruch der Kulturen auch für die Gegenwart von Fäulniserregern. Hopffe[1]) stellte im Caecum des Pferdes fest Bact. coli, Bact. lactis aerogenes, viele sporenbildende Stäbchen, die nach ihren Befunden vielleicht identisch mit Bac. esterificans waren, große Diplokokken (Gonokokkenform), Micrococcus luteus, Bac. mesentericus, plumpe, bewegliche, grampositive Bacillen mit Sporen, Bact. vulgare, Rosahefe und verflüssigende Streptokokken. Die Flora des Kolons und Rectums entsprach der des Caecums weitgehend, es kamen im Kolon noch coliähnliche Bakterien ohne Indol und Gasbildung dazu. Auffällig war die bedeutende Abnahme der Keimzahl im Rectum. Von *Anaerobiern* waren im Enddarm in Caecum und Kolon typische Eiweißfäulniserreger der Putrificusgruppe sowie Bac. amylobacter häufig.

b) Schwein.

Nach Heinick[4]) zeigt die Enddarmflora des Schweines ebenfalls weitgehende Übereinstimmung mit der des Dünndarmes, so daß sich ihre Anführung hier erübrigt. Neu wurden von ihm nur im Caecum Micrococcus pyogenes citreus, Bac. mycoides und ein eigenartiges, spirochätenartiges Gebilde mit lückenhafter Färbung, also wahrscheinlich ein Corynebacterium, im Kolon Micrococcus candicans, Bac. megatherium und ein verwandter Organismus, Streptokokken und mehrere noch unbekannte Arten gefunden. Bezüglich der quantitativen Zusammensetzung der Flora ist noch zu erwähnen, daß, während im Dünndarm und Blinddarm Bact. coli das Bact. lact. aerogenes überwog, im Kolon beide Arten in gleicher Zahl, im Rectum Bact. lactis aerogenes sogar an Zahl öfter vorherrschend gefunden wurde.

Nach anaeroben Arten suchte Heinick vergeblich, was mit größter Wahrscheinlichkeit bei ihm wie auch bei anderen Autoren auf eine ungeeignete Methodik zurückzuführen ist.

[1]) Hopffe: Zitiert auf S. 971.
[2]) Choukéwitch, J.: Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 25, S. 247 u. 345. 1911.
[3]) Huber: Zitiert auf S. 971. [4]) Heinick: Zitiert auf S. 992.

Nach Hopffe war die aerobe Flora des Caecums und Kolons vollkommen gleich und bestand aus vielen gramnegativen, oft fast kokkenförmigen Kurzstäbchen, Mikrokokken, Diplokokken und verschiedenen Sporenbildnern. Im Rectum waren weniger Bakterien vorhanden (vorherrschend nur gramnegative Kurzstäbchen, außerdem wieder Sarcinen, Diplokokken, wenige grampositive Stäbchen und Sporen). Im Gegensatz zu Heinick gelang Hopffe die Auffindung von anaeroben Keimen sowohl in Caecum als auch im Kolon, und zwar isolierte sie Bacillen der Putrificusgruppe, Bac. amylobacter und auch Bac. phlegmonis emphysematosae.

c) Hamster.

Die beim Hamster von Hopffe[1]) untersuchte Dickdarmflora zeichnet sich gegenüber der des Dünndarmes durch ein starkes Hervortreten von Bact. coli aus, während Bact. lactis aerogenes und Streptococcus acidi lactici hier ganz fehlen können. Im Caecum fanden sich außerdem Bac. subtilis, mesentericus, megatherium, multipediculus, Bact. vulgare, Bact. proteus Zenkeri, verflüssigende Mikrokokken, Micrococcus tetragenus, „Lange" Milchsäurebakterien, Bac. gasoformans pyogenes und Hefe; im Kolon Bac. mycoides, vulgatus, pseudosubtilis und Sarcinen; im Rectum Bac. liodermes, also zahlreiche Arten, die sowohl Kohlenhydrate wie Eiweiß abzubauen vermögen. Von *anaeroben* Keimen wurden regelmäßig in Caecum und Kolon typische Eiweißfäulniserreger der Putrificusgruppe sowie Buttersäurebacillen, Bac. amylobacter und Bac. phlegmonis emphysematosae festgestellt. Das Fehlen dieser Bakterien im Rectum erklärt Hopffe mit der ungünstigen trockenen und krümeligen Beschaffenheit des zur Verarbeitung gekommenen Ausgangsmaterials.

d) Wiederkäuer.

Ankersmit[2]) fand, daß im Caecum des Rindes Streptococcus acidi lactici und Bact. coli, wie im Dünndarm, die Hauptrolle spielen. Daneben kamen Bact. lactis aerogenes, Bac. mesentericus, Bac. megatherium und Mikrokokken vor. Bezüglich der Sporenbildner ist Ankersmit der Ansicht, daß diese sich im allgemeinen nur in Sporenform im Caecum vorfinden. Allerdings wurden sie gelegentlich in so großer Menge gefunden, daß man doch eine Vermehrung annehmen muß. Eine Untersuchung auf anaerobe Arten stellte er im Caecum nicht an. Die Flora des Rectums gleicht im allgemeinen der des Caecums. Von *anaeroben* Bakterien isolierte er hier Bac. putrificus und Bac. amylobacter sowie die Omelianskyschen Cellulosevergärer. Weiter konnte er mit der Passinischen Methode im Kuhkot mehrmals Bac. putrificus Bienstock nachweisen, doch sind die von ihm gefundenen Keimzahlen von 100 und allenfalls 1000 pro 1 g Kot als spärlich zu bezeichnen, und nach seiner Meinung scheint die Tätigkeit solcher Mengen neben den übrigen Umsetzungen im Darm kaum ins Gewicht zu fallen. Dem ist jedoch entgegenzuhalten, daß der Nachweis geringer Mengen von Fäulniserregern im Kot noch kein Beweis dafür ist, daß nicht im Caecum und Kolon viel größere Mengen davon enthalten sind. Bei Schwein und Hamster z. B., in deren Blind- und Grimmdarm reichlich Fäulniserreger angetroffen wurden, konnten diese im Rectum sogar überhaupt nicht nachgewiesen werden.

Die durch Ankersmit festgestellte Bakterienflora ist im großen und ganzen auch bei späteren Untersuchungen gefunden worden [Hüttemann[3]), Fischer]. Im Kolon scheint nach Fischer Bact. coli in größerer Menge als im Caecum vorhanden zu sein. Außerdem fanden sich Bact. lactis aerogenes, Streptococcus acidi lactici, Actinomyceten und die bekannten Erdbakterien. Die Flora des Rectums glich der des Kolons fast völlig, nur trat Bact. coli hier noch mehr in den Vordergrund, auch wurde Bact. vulgare einige Male angetroffen. Nach anaeroben Keimen suchte Fischer vergeblich.

Henneberg[4]) stellte bei Schafen in Blind- und Dickdarm eine ungeheure Vermehrung der Bakterien fest und beschreibt davon 29 verschiedene Arten, unter denen sich auch solche finden, die *Pektin* und *Cellulose* vergären, doch wurden speziell die Omelianskyschen Organismen (Bac. methanigenes und fossicularum) in Übereinstimmung mit Ankersmit niemals in großer Menge nachgewiesen.

Von anderen Tieren ist noch die Darmflora des *Kaninchens* von Klein[5]) und Ballner[6]) untersucht worden, doch bieten diese Arbeiten wenig für unsere Betrachtungen verwertbare Einzelheiten. Erwähnt sei nur, daß Ballner im Caecum außerordentlich viel Coli fand, was er in den proximalen Abschnitten des Verdauungstrakt vermißt hatte. Ferner hat Schiller[7]) den Darm des Elefanten auf amylolytische Bakterien untersucht und fand ihn

[1]) Hopffe: Zitiert auf S. 971. [2]) Ankersmit: Zitiert auf S. 981.
[3]) Hüttemann, W.: Inaug.-Dissert. Bern 1905. [4]) Henneberg: Zitiert auf S. 982.
[5]) Klein: Arch. f. Hyg. Bd. 45, S. 117. 1902.
[6]) Ballner, F.: Zeitschr. f. Biol. Bd. 45, S. 380. 1904.
[7]) Schiller, J.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 75, S. 305. 1913.

reich an solchen Organismen, die zum Teil Aerobier, zum Teil Anaerobier waren. Drei Arten waren mit amylolytisch-peptolytischen Eigenschaften ausgestattet. Nicht unerwähnt soll hier bleiben, daß auch im Enddarm der herbivoren und omnivoren Tiere wie im Pansen *Infusorien* in großer Menge vorhanden sind.

Diese immerhin zahlreichen bakteriologischen Feststellungen zeigen eine von Chouképitch[1]) noch besonders nachgewiesene weitgehende Übereinstimmung zwischen den einzelnen Tierarten, so daß man annehmen kann, daß bei ihnen allen auch ähnliche bakterielle Vorgänge im Enddarm ablaufen werden.

2. Bakterielle Vorgänge im Enddarm.

Für den Umfang der Vorgänge ist wichtig, daß stets noch beträchtliche Mengen unverdauter Nährstoffe in den Enddarm gelangen, so daß dort noch eine Nachverdauung stattfinden kann und die Mikroorganismen geeignete Nährmaterialien finden. Dieser Eintritt beträchtlicher Mengen von unverdauten Nährstoffen in den Enddarm hängt mit der pflanzlichen Nahrung zusammen. Da nämlich eine Celluloseverdauung bei den Tieren mit einhöhligem Magen in Magen und Dünndarm nicht stattfindet, werden die von unverdaulichen Cellulosehüllen eingeschlossenen Zellinhalte, soweit sie nicht mechanisch eröffnet worden sind, vor der Auflösung durch die Verdauungssäfte geschützt. Erst im Caecum findet die Celluloseverdauung statt und damit werden die eingeschlossenen Nährstoffe für Verdauungsfermente und Bakterien angreifbar. Nach den Versuchen von Ellenberger ist anzunehmen, daß im Blinddarm des Pferdes noch etwa 10% der Nährstoffe verdaut werden. In der aus dem Blinddarm des Pferdes ausgepreßten Flüssigkeit konnte so Scheunert[2]) proteolytische und diastatische, aber keine fettspaltende Wirkung, und weiter Invertase und Milchsäurebildung nachweisen. Soweit es sich um Fermente handelt, müssen wir nach den gleichen und früheren Ellenbergerschen[3]) Untersuchungen annehmen, daß sie nicht von der Schleimhaut produziert werden, sondern aus dem Dünndarm stammen.

Viel wichtiger sind aber die bakteriellen Vorgänge, die im Enddarm ablaufen. Sie sind im Caecum und proximalen Kolon am mächtigsten, während sie in den distalen Darmteilen mit der allmählichen Abnahme des Wassergehaltes des dortigen Inhaltes (Caecum: 85—90%, Rectum 75—85% H_2O) an Umfang abnehmen und schließlich ganz verschwinden, so daß man auf Grund der Untersuchungen Ellenbergers sagen kann, daß im distalen Kolon und im Rectum keine derartigen Vorgänge mehr ablaufen.

Unter den bakteriellen Prozessen steht die *Cellulosegärung* an erster Stelle. Caecum und proximales Kolon sind die einzigen Darmabschnitte, in denen bei den Tieren mit einhöhligem Magen die Cellulosegärung ablaufen kann, was zuerst von Hofmeister[4]) durch den Nachweis der celluloselösenden Fähigkeit der aus den Inhalten dieser Darmabschnitte ausgepreßten Flüssigkeit bewiesen und dann später öfter erhärtet wurde. Zuntz und Ustjanzew[5]) zeigten dies endgültig, indem sie bei Kaninchen den Blinddarm operativ ausschalteten und die Ausnützung der Nahrung untersuchten. Es wurde dabei gefunden, daß nur die Verdauung der Cellulose und der Pentosane in erheblichem Maße beeinträchtigt war. Daß die Lösung der Cellulose durch Bakterien erfolgt, zeigte Scheunert[2]) an bakterienfreien Filtraten der Coecalflüssigkeit des Pferdes; v. Hoesslin und Lesser[6]) bestätigten diese Ergebnisse. Da es sich bei der Verdauung der Herbi-

[1]) Chouképitch, J.: Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 27, S. 246 u. 307. 1913.
[2]) Scheunert, A.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 48, S. 27. 1906.
[3]) Ellenberger, W.: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1906, S. 139.
[4]) Hofmeister, V.: Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 11, S. 1. 1885.
[5]) Ustjanzew: Biochem. Zeitschr. Bd. 4, S. 157. 1907.
[6]) v. Hoesslin u. Lesser: Zeitschr. f. Biol. Bd. 54, S. 47. 1910.

voren um die pflanzlichen Zellmembranen in ihrer Gesamtheit handelt, von denen die Cellulose nur ein Bestandteil ist, spielt die Frage nach der Lösung der Hemicellulosen, Pektine, überhaupt verholzter Cellulose eine Rolle. Verdauungsphysiologisch ist hierüber sehr wenig bekannt. Ob hierbei vielleicht doch pflanzliche Fermente oder nur Bakterien mitwirken, ist eine noch offene Frage, zu der Wille[1]) und Rippel[2]) neuerdings Beiträge geliefert haben. Zum mindesten wird man den Bakterien eine wichtige Rolle zuschreiben. Henneberg[3]) beschreibt Pektinvergärer und Mc Collum und Brannon[4]) isolierten pentosanlösende Bakterien aus Rinderfaeces. Shimidzu[5]) fand ebenfalls reichliche Vergärer von Inulin, Lichenin und Hemicellulose im Kot und fand auch altbekannte Darmbewohner (Bact. lactis, Bact. coli, Bac. proteus, Bac. subtilis) wirksam. Die Gärung der Cellulose geht auch im Blinddarm unter Bildung derselben Produkte wie im Pansen der Wiederkäuer (vgl. daselbst) vor sich. Es entstehen Gase (CO_2, CH_4, H_2) und organische Säuren, Essigsäure, Buttersäure und andere, wahrscheinlich in demselben Umfange und Ausmaße wie bei den Pansengärungen. Der Nährwert der Cellulose wird durch das Auftreten der Fettsäuren bedingt, die resorbiert werden und in den Stoffwechsel des Körpers eintreten. Für die Cellulosegärung im Dickdarm gilt alles das, was gelegentlich der Pansengärungen gesagt worden ist. Es wird sich dabei um das Zusammenwirken zahlreicher Mikroorganismen handeln, die zum Teil noch nicht genau bekannt und vor allem mit den bisherigen Methoden nicht züchtbar sind. Einen großen Fortschritt zu ihrer Kenntnis bringen die Untersuchungen Hennebergs[3]), der speziell gerade den Dickdarminhalt der Herbivoren bakterioskopisch untersuchte. Es gelang ihm dabei, aus den Cellulosebestandteilen der Pflanzenreste verschiedene, hauptsächlich jodophile Organismen festzustellen, die zum Teil unbekannt waren und als Stäbchen, Clostridien, Kokken und Actinomyceten erschienen. An den Stellen, an denen sie auf den Pflanzenfasern aufsaßen, konnte Lösung der Cellulose durch Bildung von Dellen und Löchern festgestellt werden. Im übrigen kommen für die Cellulosegärung im Dickdarm der Pflanzenfresser auch die von Khouvine[6]) im menschlichen Dickdarm gefundenen Cellulosevergärer in Betracht, auf die aber bisher im Herbivorenenddarm noch nicht gefahndet worden ist. Den celluloselösenden Aspergillus, den A. Hopffe[7]) aus Panseninhalt zuerst isolierte, konnte sie auch im Enddarminhalt und in den Faeces der Herbivoren und des Schweines nachweisen. Überhaupt ist zu bedenken, daß in der Natur sehr viel celluloselösende Mikroorganismen bekannt sind, die, wenn sie auch aus Erde, Schlamm, Mist u. dgl. gewonnen worden sind, auch im Enddarm evtl. zur Mitwirkung gelangen können [Literatur hierüber und über die dabei ablaufenden chemischen Vorgänge bei Pringsheim[8]) und Neuberg[9])]. Es ist auch hier selbstverständlich mit der Cellulosegärung die Vergärung der Inkrusten verbunden, deshalb finden sich in diesen Darmabschnitten auch Pektinvergärer [Henneberg[3])], und auch Pentosanverdauung findet dort statt (s. auch Pansengärung). Von anderen Kohlenhydratgärungen kommen im Enddarm noch Milchsäure- und Buttersäuregärung, deren typische Erreger regelmäßig gefunden

[1]) Wille, F.: Landwirtschaftl. Jahrb. Bd. 52, S. 411. 1918.
[2]) Rippel, A.: Angew. Botanik Bd. 1, S. 78. 1919. — Rippel, A.: Landwirtschaftl. Versuchs-Stat. Bd. 97, S. 179. 1921.
[3]) Henneberg: Zitiert auf S. 982.
[4]) McCollum u. W. A. Brannon: Zitiert auf S. 987.
[5]) Shimidzu, T.: Zitiert auf S. 987
[6]) Khouvine, Y.: Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 37, S. 711. 1923.
[7]) Hopffe, A.: Zitiert auf S. 791.
[8]) Pringsheim, H.: Die Polysaccharide. 2. Aufl. Berlin 1923.
[9]) Neuberg, C. u. R. Cohn: Biochem. Zeitschr. Bd. 139, S. 527. 1923.

werden, in Frage. Auch ihre Produkte wurden im Dickdarminhalt der Pflanzenfresser nachgewiesen. Neben der Kohlenhydratgärung läuft im Enddarm der Herbivoren auch *bakterielle Eiweißzersetzung* reichlich ab. Abgesehen von proteolytischen Bakterien, die nicht typische Fäulnisprodukte entstehen lassen, kommen daselbst regelmäßig die typischen anaeroben Fäulniserreger vor. Es finden sich infolgedessen auch alle Produkte, die bei der Fäulnis entstehen, im Enddarminhalt der Pflanzenfresser. Ebenso laufen daselbst die im Dickdarm von Mensch und Hund mit diesen Vorgängen Hand in Hand gehenden Reduktions- und andere Vorgänge ab.

Eiweißsynthese durch Infusorien. In allerneuester Zeit haben Untersuchungen von C. Schwarz[1]) und Mitarb. darauf hingewiesen, daß die Infusorien, die sich im Pferdecaecum reichlich finden und ihrer Art nach den Panseninfusorien der Wiederkäuer entsprechen, für die Eiweißverdauung und Aufsaugung von großer Bedeutung sind. Diese Autoren zeigen, daß den Infusorien des Caecums des Pferdes eine sehr bedeutende Rolle als Eiweißquelle zukommt, indem sie die Umwandlung schwer verwertbarer Futterstoffe (z. B. Amidverbindungen und andere lösliche N-Verbindungen der pflanzlichen Nahrungsmittel, die sich im Ileum anhäufen und ins Caecum gelangen) in leicht verwertbare über ihre eigene Leibessubstanz bewirken. Im Caecum des Pferdes wird pepsinverdauliches Eiweiß in Form von Infusorieneiweiß aufgestapelt, und dieses wird weiterhin distal im Dickdarm abgebaut und zum größten Teil resorbiert.

[1]) Schwarz, C. u. Bienert, Tanzer u. Erben: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 213, S. 556, 563 u. 571. 1926.

Über die Wechselbeziehungen zwischen Bakterienflora und den Verdauungsvorgängen beim Säugling.

Von

H. Rietschel und H. Hummel

Würzburg Jena.

Zusammenfassende Darstellungen.

Czerny-Keller: Des Kindes Ernährung Bd. I, 1. 1923. — Escherich: Die Darmbakterien des Säuglings und ihre Beziehungen zur Physiologie der Verdauung. Stuttgart 1886. — Freudenberg, E.: Der Verdauungsvorgang bei natürlicher und künstlicher Ernährung des Säuglings. Würzburger Abhandl. 1923. — Kruse: Allgemeine Mikrobiologie. Leipzig 1910. — Scheer, K.: Die endogene Infektion des Dünndarms beim Säugling. Würzburger Abhandl. 1924. — Sittler: Die wichtigsten Bakterientypen der Darmflora beim Säugling. Würzburg 1909. — Tissier: Recherches sur la flore intestin. et nouriss. Paris 1900. — Tobler-Bessau, in Brüning-Schwalbe: Krankheiten durch abnormen Ablauf der Ernährungsvorgänge und des Stoffwechsels Bd. I, 2. Wiesbaden 1914. — Uffenheimer, in Pfaundler-Schlossmann: Die Darmflora Bd. III. 3. Aufl. 1924.

Einleitung.

Eines der interessantesten und praktisch wichtigsten Gebiete der Physiologie und Pathologie des Säuglingsalters stellt das Studium des Ablaufs der Verdauungsvorgänge dar. Werden ja doch gerade an den Verdauungstraktus beim Säugling schon relativ frühzeitig hohe Anforderungen gestellt, die zu bewältigen für ihn bei der relativen Unfertigkeit der Zellfunktionen oft eine erhebliche Aufgabe darstellt und zu mannigfachen Störungen Anlaß gibt.

Die hier hereinspielenden Vorgänge sind nun besonders deswegen so kompliziert und unübersichtlich, weil dem zellphysiologischen Geschehen des Makroorganismus die biologische Auswirkung der in dem Darmkanal angesiedelten Mikroorganismen gegenübersteht. So bildet das Ineinandergreifen der Funktion der Darmzelle und der Tätigkeit der Bakterienflora einen innig verwobenen Komplex, der sich in seinen Einzelheiten allerdings heute noch nicht mit genügender Schärfe analysieren läßt, an dessen Klärung aber seit den grundlegenden Untersuchungen Escherichs und seiner Schule, insbesondere Moros, die Pädiatrie in führender Stellung beteiligt ist. Das umfassende, 1914 erschienene Referat Bessaus gibt hierüber einen ausgezeichneten Überblick.

Es ist hier nicht der Ort, auf historische Einzelheiten einzugehen, zumal für das große Kapitel nur ein kleiner Raum zur Verfügung gestellt wurde. Wir verweisen hierbei vielmehr auf die folgenden Ausführungen, in denen die bakteriologischen Vorgänge in Mund, Magen und Darm im einzelnen ihre Erläuterung finden.

I. Die Vorgänge in der Mundhöhle.

Der Speichel des Säuglings ist eine nahezu neutrale Flüssigkeit, welche nach ihrer Absonderung allmählich geringe Aciditätswerte erreicht [Allaria[1])]. Offenbar spielen beim Zustandekommen der aktuellen Reaktion bakteriologische Vorgänge eine gewisse Rolle. Pollack[2]) und auch Korowin wenigstens haben im Anschluß an die älteren Untersuchungen von Bley, Vogel, Jacobi und Ritter von Rittershain, welche im wesentlichen die *saure* Reaktion des Speichels betonen, darauf hingewiesen, daß bei gewissenhafter Reinigung der Mundhöhle des Säuglings von Nahrungsresten stets *neutrale* oder *alkalische* Reaktion besteht. Neuerdings wurden von Jacobi und Demuth[3]) exakte elektrometrische Untersuchungen der Mundflüssigkeit gemacht. Es ergab sich dabei, daß die Acidität der letzteren zwischen weiten Grenzen schwankt. Ernährung und Krankheiten scheinen dieselbe kaum zu beeinflussen, wohl aber besteht eine bestimmte Tagesschwankungskurve. Die saure Reaktion der Mundflüssigkeit ist natürlich nicht ohne Einfluß auf die Diastasewirkung [Czerny-Keller[4])], und damit besteht schon bereits in der Mundhöhle ein, wenn auch recht lockerer Zusammenhang zwischen Bakterientätigkeit und Wirkung der Verdauungsfermente. Das Bild der Bakterienflora dortselbst ist im übrigen sehr wechselnd und von Zufällen abhängig. Unmittelbar nach der Geburt werden in der Regel keine Bakterien in der Mundhöhle angetroffen. Aber sehr bald findet eine Infektion vom Munde aus (ebenso wie vom Anus) statt. So geraten durch den Saugakt dann Erreger wie Staphyloococcus albus und aureus, Micrococcus tetragenus u. a. in die Mundflüssigkeit. Pneumokokken, Influenzabacillen und hämolytische Streptokokken, die beim Erwachsenen anzutreffen sind, fehlen dem Neugeborenen in der Regel [Bloomfield[5])].

Interessant sind die Mikroorganismen in der Mundhöhle des Säuglings für den Kliniker deswegen, weil der Allgemeinzustand des Kindes, wenigstens in gewissen Fällen, einen Einfluß darauf zu haben scheint. Das beste Beispiel dafür ist der Soorpilz. Er findet sich ubiquitär wohl bei jedem Säugling, aber ohne in der Mehrzahl der Fälle besondere Erscheinungen zu machen. Besonders häufig kommt er in der 2.—6. Lebenswoche vor [Epstein[6])]. Wächst er zu Mycelen aus, so treffen wir ihn bei ernährungsgesunden Kindern nur in Form von Einzelplaques an besonders dazu prädisponierten Stellen, bei dyspeptischen Kindern aber erstreckt sich oft der Soor über die *ganze* Mundhöhle und kann evtl. pelzartig zusammenfließen. Im Gegensatz zum ersten Typ in Plaques trotzt der Soor der Dyspeptischen oft der lokalen Therapie vollständig und verschwindet erst mit der Hebung des Allgemeinbefindens [Steinert[7])]. Die näheren Bedingungen der Infektion sind deswegen nichts weniger als geklärt. Der Soorpilz gedeiht übrigens bei alkalischer *und* saurer Reaktion.

Zusammenfassend muß man zugeben, daß die eigentliche physiologische Bedeutung des Speichels für den Säugling, seine osmoregulierende und die H-Ionenkonzentration der Nahrung in günstige Bahnen lenkende Funktion [Allaria] durch bakteriologische Vorgänge nur unwesentlich beeinflußt wird.

[1]) Allaria s. Czerny-Keller, 2. Aufl., S. 552 u. 564.

[2]) Pollack, Korowin, Bley, Vogel, Jacobi u. Ritter von Rittershain s. Tobler-Bessau, S. 761, u. Czerny-Keller, S. 551.

[3]) Jacobi u. Demuth: Acidität der Mundflüssigkeit beim Säugling und Neugeborenen. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 34, S. 293. 1922.

[4]) Czerny-Keller, 2. Aufl., S. 552.

[5]) Bloomfield: Bull. of the Johns Hopkins hosp. Bd. 33, S. 61. 1922.

[6]) Epstein: Studien zur Soorkrankheit. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 104, S. 129. 1924.

[7]) Steinert, Ernst: Klinik der Soorkrankheit und Biologie des Soorpilzes. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 25, S. 83. 1919.

II. Die Bedeutung der Mikroorganismen im Magen.

Die Zusammensetzung der Bakterienflora des gesunden Säuglingsmagens, deren Studium bereits durch Escherich[1]) begonnen wurde, unterliegt ähnlich wie die des Mundes im allgemeinen starken Schwankungen. Die Keimzahl dortselbst ist sehr spärlich und, wie bereits die Biedertsche Schule durch Langermann[2]) festgestellt hat, relativ unabhängig von der Zahl der Saprophyten der zugeführten Ernährung. Faßt man kurz die Resultate der Erforschung der Bakterienflora des Magens zusammen, so ergibt sich folgendes Bild:

Physiologisch ist das Vorkommen von Enterokokken, Hefen, Staphylo- und Streptokokken. Auch grampositive Bacillen können im Magen und Duodenum vorhanden sein [Bessau-Bossert[3])]. Demuth[4]) behauptet, daß auch das Bacterium coli häufig (27%) im Magen gesunder Säuglinge anzutreffen sei, selbst bei Brustkindern. Scheer[5]) stellte ferner bei einer reparierten Dekomposition ein feines gramnegatives Stäbchen, das nicht zu den Colibakterien gehört, fest. Beim gesunden Brustkind weiterhin traf van Puteren[6]) den Bacillus butyricus niemals, beim Flaschenkind aber regelmäßig an.

Anders ist es bei den pathologischen Vorgängen, wo die physiologische Keimarmut schwindet. Schon Langermann hat im Verlauf seiner Untersuchungen festgestellt, daß bei Störungen im Digestionstraktus ganz allgemein eine vermehrte Saprophytenzahl im Magen sich vorfindet. Seine Resultate bestätigen die Versuchsergebnisse Seifferts[7]), dem bereits im Jahre 1891 der erhöhte Keimgehalt des Magens dyspeptischer Kinder auffiel. Selbstverständlich sind auch dyspeptische Störungen ohne Vermehrung der Keimzahl ebenso denkbar wie erhöhte Keimzahl im Magen ohne dyspeptische Störung [Bessau-Bossert[8])]. Es handelt sich hier wohl um physiologisch-pathologische Grenzzustände, wie man sie häufig bei Hypotrophikern sieht.

Schwerer dagegen ist die Ansiedlung von Keimen der *Coli-lactis-aerogenes*-Arten zu bewerten. Sie bedeuten in dem oberen Darmabschnitt für den Säugling nach Bessau-Bossert[8]) eine gewisse „Dyspepsiegefahr", ihr Vorkommen im Magen wird von diesen Autoren als „subdyspeptisches Stadium" bezeichnet, was allerdings Demuth[9]) bestreitet. Einen gewissen Unterschied sollen angeblich parenterale und alimentär bedingte Dyspepsien zeigen. Scheer[10]) fand nämlich bei der letzteren Gruppe besonders stark die Besiedlung des Duodenums und Magens mit Colibakterien, falls es nur die in dem letzteren herrschende Acidität zuließ, während bei parenteralen Störungen im Verdauungstraktus ein einheitlicher Befund nicht zu erheben war. Vor allem fehlten hier oft die Coli in den oberen Darmpartien. Doch mag man hier bedenken, wie schwierig und verwickelt

[1]) Escherich: Darmbakterien des Säuglings. Stuttgart 1886.

[2]) Langermann: Bakteriengehalt im Magen und Verhalten im Magen selbst. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 35, S. 88. 1893.

[3]) Bessau-Bossert: Pathogenese der akuten Ernährungsstörungen. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 89, S. 213 u. 269. 1919.

[4]) Demuth, Fritz: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 33, S. 276. 1922.

[5]) Scheer, Kurt: Die endogene Infektion des Dünndarms beim Säugling, 1924.

[6]) van Puteren: Zur Kenntnis der Physiologie der Magenverdauung beim Säugling. Dissert. Petersburg 1889. (Tobler-Bessau, S. 762.)

[7]) Seiffert, Max: Ätiologie der akuten Verdauungsstörungen beim Säugling. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 32, S. 392. 1891.

[8]) Bessau-Bossert: Zitiert auf S. 236—238.

[9]) Demuth, Fritz: Magenfunktionsprüfungen beim gesunden Säugling. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 33, S. 276. 1922.

[10]) Scheer, Kurt: Endogene Infektion des Dünndarms. Würzburger Abh. a. d. Gesamtgeb. d. prakt. Med. 1924.

allein schon die Abgrenzung der Diagnose zwischen rein alimentären und parenteralen Störungen ist.

Die Gründe für die physiologische Keimarmut des Magens werden von den einzelnen Autoren verschieden gewertet. Die baktericide Fähigkeit des Magensaftes hängt im wesentlichen von dessen Gehalt an freier HCl oder vielleicht, besser ausgedrückt, von der H-Ionen-Aktivität ab. Sind es ja doch gerade beim Brustkind auch gewisse organische Säuren, welche wesentlich zur aktuellen Reaktion beitragen. So hebt insbesondere Freudenberg[1]) hervor, daß allein die Fettspaltung der Frauenmilch im Magen die Acidität um $p_H = 1$ steigern kann, und neuere Untersuchungen von Behrendt[2]) beweisen den beherrschenden Einfluß der durch Lipolyse entstehenden Fettsäuren bei dem Zustandekommen der Wasserstoffzahl des Magensaftes. Selbstverständlich kommt es bei dem Bakterienwachstum nicht nur auf die H-Ionen-Aktivität an, sondern auf die Art und Menge des Mageninhaltes. Tobler und Bessau weisen darauf hin, daß in den derben Kuhmilchgerinnseln besser Anaerobier gedeihen können wie in den feinen Niederschlägen der Frauenmilch. Auch die Acidität des gesamten Mageninhalts dürfte unseres Erachtens vielleicht bei der Frauenmilch eine gleichmäßigere sein. Bekanntlich werden die H-Ionen an das Eiweiß gebunden, das Innere eines grobflockigen Caseingerinnsels wird also erst allmählich die Acidität der umspülenden Lösung annehmen können. Bei der Frauenmilch dagegen ist infolge der Feinheit der Flocken eine gleichmäßige, rasche Durchsäuerung des Mageninhaltes viel besser garantiert, trotzdem im allgemeinen die erreichten Aciditätsgrade geringer sind wie bei der Kuhmilch. Wahrscheinlich ist der Vorteil der Buttermilch auf die feine Caseinverteilung (wenigstens zum Teil) mit zurückzuführen. Vielleicht bildet auch die verschiedene Dielektrizitätskonstante der einzelnen Nahrungsbestandteile eine bis jetzt nur zu sehr vernachlässigte Rolle. Untersuchungen darüber stehen noch aus.

Elektrometrische Bestimmungen des Wasserstoffexponenten des Magensaftes des Säuglings haben nun ganz im allgemeinen ergeben, daß der Wasserstoffexponent größere Werte aufweist als beim Erwachsenen, mit anderen Worten, die Acidität des Säuglingsmagens ist eine geringere wie die des höheren Alters. Auf der Höhe der Verdauung beträgt p_H etwa 4,5—5 [Allaria[3]), Davidsohn[4]), Hess[5]), Salge[6])]. Scheer[7]) speziell, der in einstündigen Intervallen fraktioniert ausheberte, hat gefunden, daß der Mageninhalt ständig an Acidität zunimmt. Nach 4 Stunden erreichte er Werte von $p_H < 3{,}2$. Es ist klar, daß die relativ hohe Acidität zwischen zwei Mahlzeiten für die Bakterienflora von außerordentlicher Bedeutung ist. Nach den Ergebnissen der Arbeiten von van der Reiss[8]), Brünn[9]), Hess[10]) und Scheer[10]) zeigt folgende Tabelle die

[1]) Freudenberg, E.: Verdauungsvorgang bei natürlicher und künstlicher Ernährung. Würzburger Abhandl. Bd. 21, H. 3. 1923.

[2]) Behrendt: Über das Zustandekommen der aktuellen Magenacidität usw. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 106, S. 115. 1924.

[3]) Allaria, G. B.: Untersuchungen über Wasserstoffionenkonzentration. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 67, Erg.-H. S. 123. 1908.

[4]) Davidsohn, Heinrich: Magenverdauung des Säuglings. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 9, S. 471. 1913.

[5]) Hess, Rudolf: Acidität des Säuglingsmagens. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 12, S. 409. 1915.

[6]) Salge, B.: Salzsäure im Säuglingsmagen. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 4, S. 171. 1912; Bd. 5, S. 111.

[7]) Scheer, Kurt: Endogene Infektion, S. 124.

[8]) van der Reiss: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 27, S. 553. 1921.

[9]) Brünn: Inaug.-Dissert. Berlin 1913.

[10]) Hess, Rudolf u. Kurt Scheer: Reaktion des Säuglingsstuhls und ihre Beziehung zu den Erregern der Ruhr. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 69, S. 370. 1921.

Abtötungszeit der wichtigsten Darmbakterien in ihrer Abhängigkeit von der Wasserstoffzahl.

In 24 Stunden werden abgetötet

Dysenteriebacillen bei p_H	5,4
Typhusbacillen bei p_H	5
Colibacillen bei p_H	4,7
Grampositive Enterokokken bei p_H	2,36

Auffällig ist die große Resistenz der grampositiven Flora und andererseits die relative Empfindlichkeit der Coligruppe. Colibacillen werden bereits bei einer aktuellen Reaktion von $p_H = 3{,}7$ in 3 Stunden abgetötet, und diese wird, wie oben erwähnt, zwischen den einzelnen Mahlzeiten erreicht und überschritten[1]). Bei Aciditäten von $p_H = 3{,}7-3{,}2$ ist der Magensaft im allgemeinen frei von Bact. coli, selbst wenn im Dünndarm diese Erreger reichlich gefunden werden. Dies ist sehr häufig bei akuten Darmstörungen und Intoxikationen der Fall [Scheer[2]) und Hainiss[3])], wo Werte zwischen $p_H = 1{,}0-2$ erreicht werden.

Es ist nun noch die Frage, wie die Coli überhaupt in den Magen gelangen. Die Möglichkeit, daß lebende Erreger durch Verfütterung in den Magen gelangen, mag für vereinzelte Fälle zutreffen [Grävinghoff[4]), Plonsker-Rosenbaum[5])]. Bessau, Rosenbaum und Leichtentritt[6]) wollen sie sogar für die Sommerbrechdurchfälle verantwortlich machen, da sterilisierte, aber unachtsam aufbewahrte Milch sich leicht mit Colibakterien infizieren kann. Wir möchten indes dieser Art der Infektion nicht allzu große Bedeutung beimessen, zumal Plonsker und Rosenbaum auch mitteilen, daß verschluckte Colibacillen keine Dyspepsie zur Folge zu haben brauchen. Sehr viel wesentlicher ist die Frage der Einwanderung von Colibakterien aus dem Duodenum. Bessau und Bossert[7]) nehmen an, daß, nachdem die Schranke am Pylorus zwischen Magen und Duodenum überwunden ist, die Erreger in den Magen gelangen und sich dort festsetzen. Vom Magen aus kann dann das evtl. schon wieder fast sterile Duodenum immer wieder aufs neue infiziert werden, und in diesem Augenblick hat man es dann bereits mit pathologischen Vorgängen zu tun. Es braucht nach der bisherigen Darstellung wohl kaum erläutert zu werden, daß diese Anschauung in einem gewissen Gegensatz zu derjenigen von Scheer[8]) steht: Nach Scheer kommt eine neue Infektion des Duodenums vom Magen aus nicht in Betracht. Findet sich nämlich B. coli im Magen, so ist dasselbe auch im Duodenum vorhanden. Voraussetzung für die Auffindung von B. coli im Magen aber ist eine günstige aktuelle Reaktion (s. oben). Auf diese sekundäre Infektion des Magens vom Duodenum aus gründet bekanntlich Scheer seinen Vorschlag der vereinfachten Technik zum Nachweis der endogenen Infektion.

Wir sind heute noch nicht in der Lage, in diesen Dingen völlig klar zu sehen. Vor allem muß man sich immer vor Augen halten, daß in der Literatur, wenn

[1]) Allerdings geben neuerdings Plonsker-Rosenbaum (Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 109, S. 96. 1925) an, daß auch bei einem p_H-Wert von weniger als 3,7 Coli im Magen lebend gefunden werden kann.

[2]) Scheer, Kurt: Endogene Infektion, S. 129.

[3]) Hainiss, Elemer: Wasserstoffionenkonzentration im Säuglingsmagen bei akuten Ernährungsstörungen. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 21, S. 134. 1921.

[4]) Grävinghoff, W.: Schlüsse aus Nachweis von Coli im Säuglingsmagen. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 24, S. 784. 1923.

[5]) Plonsker-Rosenbaum: Coli im Säuglingsmagen. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 109, S. 96. 1925.

[6]) Bessau, Rosenbaum u. Leichtentritt: Beiträge zur Säuglingsintoxikation. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 22, S. 33. 1921.

[7]) Bessau-Bossert: Zitiert auf S. 220 ff.

[8]) Scheer, Kurt: Endogene Infektion. Würzb. Abhandl. 1924.

auch vereinzelt, Fälle beschrieben sind, welche bei positivem Colibefund im Duodenum und evtl. auch im Magen keine dyspeptischen Erscheinungen zeigen [Kramár[1]), Demuth[2])]. Weiterhin hat Grävinghoff[3]) einen Fall veröffentlicht, bei welchem 3 Monate nach dem Abklingen der dyspeptischen Erscheinungen der Colinachweis im Duodenum noch gelang, ebenso Plonsker und Rosenbaum. Außerdem haben Bessau und Bossert darauf hingewiesen, daß bei Säuglingsdyspepsien Coli in den oberen Darmabschnitten vermißt werden können, eine Tatsache, die in der Folge mehrfach bestätigt werden konnte. Nach all den obigen Untersuchungen wird man also zunächst nicht mit Sicherheit sagen können, ob das Vorkommen von B. coli im Magen bzw. Duodenum nur eine allerdings recht charakteristische Begleiterscheinung von pathologischen Vorgängen im Darm ist oder ob es dieselben ursächlich bedingt. Von den meisten deutschen Autoren wird das letztere angenommen.

Weiterhin braucht wohl kaum erwähnt zu werden, daß für die Ansammlung der Coli im Magen nicht nur die H-Ionenkonzentration, sondern auch die motorische Funktion des Verdauungstraktus eine große Rolle spielt. Treten ja doch selbst bei Achylia gastrica keine pathologischen Gärungen auf, wenn nur der Mageninhalt rechtzeitig entleert wird. Tobler und Bessau[4]) legen deshalb auf die Intaktheit der motorischen Funktion des Magens für diese Fragen den Hauptnachdruck. Auf die Rolle der Nährböden für das Wachstum der Colibakterien wird später einzugehen sein. Nur sei betont, daß der Coligehalt im Magen durch Eiweißzugabe erhöht wird (Demuth-Edelstein).

Zusammenfassend und ergänzend kann man sagen, daß die Bakterien bei den *normal* ablaufenden Verdauungsvorgängen im Magen so gut wie keine Rolle spielen. Treten aber dortselbst pathologische Gärungen ein, so rührt dies von Keimen her, die sich infolge von motorischer und sekretorischer Insuffizienz desselben angesiedelt haben.

Die Entstehung von Buttersäure spielt bei der Gärung eine größere Rolle wie die Milchsäurebildung schon deswegen, weil beim Kochen der Milch die Michsäurebakterien leicht abgetötet werden, während die Sporen der Buttersäurebacillen am Leben bleiben. Außerdem unterdrückt eine geringe Salzsäuremenge die Milchsäurebildung. Bezüglich der Einwirkung der beiden Gärungssäuren auf die aktuelle Reaktion des Magens aber ist zu bedenken, daß die Milchsäure die stärkere Säure ist (K/Milchsäure = 0,000138, K/Buttersäure = 0,0000149 bei T = 25°).

III. Die Bedeutung der Mikroorganismen im Darm.

A. Historisches.

Die ersten Grundlagen der Erforschung von bakteriologischen Vorgängen im Darm wurden durch Escherich[5]) geschaffen. Ihm verdanken wir die Kenntnis des B. coli commune und des B. lactis aerogenes. Er stellte weiterhin bereits die große Bedeutung der Gärung und Fäulnis für die Vorgänge im Säuglingsalter fest und gab damit der jüngeren Forschung bestimmte Richtpunkte, die auch heute noch ihre Gültigkeit haben. Endlich war ihm bei seinen Untersuchungen

[1]) Kramár, Eugen: Coliascension bei Ernährungsstörungen. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 23, H. 5, S. 373. 1922.

[2]) Demuth, Fritz: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 33, H. 5/6, S. 276. — Demuth-Edelstein: Magenfunktionsprüfungen an Säuglingen. Ebenda Bd. 34, S. 66. 1923.

[3]) Grävinghoff: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 24, S. 784.

[4]) Tobler-Bessau: Zitiert auf S. 750 ff.

[5]) Escherich: Darmbakterien des Säuglings. Stuttgart 1886.

bereits die Eintönigkeit der Bruststuhlflora aufgefallen und damit ein erster Hinweis auf die Beziehung zwischen Nahrung und Bakterienflora gegeben.

Es lag in der Natur der Sache, daß man sich sehr bald für die bakteriologischen Vorgänge gerade in denjenigen Darmpartien interessierte, welche auch die Hauptrolle bei dem Verdauungs- und Resorptionsvorgang spielen, also für die Verhältnisse im Dünndarm. Escherich legte auch hier den ersten Grund zu diesen Untersuchungen. Bei der kulturellen und bakteriologischen Prüfung der einzelnen Darmabschnitte fand er die geradezu sprungweise einsetzende Vermehrung der Bakterien im Dickdarm, gegenüber der spärlichen Flora der oberen Dünndarmpartien. Mit Hilfe der von Escherich eingeführten modifizierten Weigertschen Fibrinfärbemethode konnte dann Al. Schmidt[1]) zeigen, daß die Flora der oberen Darmabschnitte gramnegativ ist, während umgekehrt im Kolon grampositive Stäbchen prävalieren.

Eine logische Folgerung der obigen Untersuchungen bildete dann weiter die Erkenntnis der Notwendigkeit einer scharfen Trennung zwischen Darm- und Kotbakterien, wie sie im Anschluß an die genannten Arbeiten besonders scharf von Moro[2]) gefordert wurde. Für den Dünndarm insbesondere bestätigte Moro in weiteren Versuchen das schon von Escherich[3]) erwähnte spärliche Vorkommen von B. coli commune und B. lactis aerogenes. Ganz vereinzelt tritt dort auch B. bifidus auf. Im Coecum stellte dieser Autor eine gewisse Polymorphie fest: Der bifidus tritt beim Brustkind dortselbst wie mit einem Schlage in den Vordergrund, wobei die Vertreter der Coligruppe spärlicher werden. Auch Buttersäurebacillen und Köpfchenbakterien kommen vor. Diese Polymorphie verschwindet im Colon transversum und descendenz, der Bifidus wird immer zahlreicher, bis er schließlich im Stuhl des Brustkindes fast ausschließlich erscheint.

Diese Untersuchungen wurden dann hauptsächlich durch die Arbeiten von Tissier[4]), Rodella, Sittler[5]), Rolly und Liebermeister und zahlreichen neueren Autoren ergänzt, so daß heute über die Verteilung der Flora auf den Darm folgendes feststeht:

1. *Dünndarmflora.* Im Duodenum finden sich meist mehr Bakterien als in dem anschließenden Darmabschnitte, der außerordentlich *keimarm* ist. Dies ist von prinzipieller Wichtigkeit. Neben dem Enterokokkus [Sittler[5])], der über den ganzen Dünndarm verbreitet und dortselbst am häufigsten von allen Keimen anzutreffen ist, kommt im Duodenum und Jejunum hauptsächlich B. lactis aerogenes vor, bis schließlich über dasselbe in den unteren Darmpartien das B. coli commune prävaliert. Beim Flaschenkind findet sich noch neben B. coli der Bacillus exilis, von dem letzteren durch sein grampositives Verhalten sich unterscheidend. Die Hauptvertreter der Dünndarmflora sind also Gärungserreger, welche sowohl beim Brustkind als beim Flaschenkind vorhanden sind, wobei beim letzteren allerdings die Eiweißspaltung in den Vordergrund tritt. Daß sich spärlich auch Keime wie B. bifdus, acidophilus u. a. feststellen lassen, sei nur der Vollständigkeit halber erwähnt.

[1]) Schmidt s. Moro: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 61, S. 687 u. 870. 1905. — Schmidt, Alexander: Zur Kenntnis der Bakterien der Säuglingsfaeces. Wien. klin. Wochenschr. 1892, Nr. 45.

[2]) Moro, E.: Morphologische und biologische Untersuchungen über die Darmbakterien. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 61, S. 687 u. 870. 1905. — Moro, E.: Bemerkungen zur Lehre von der Säuglingsernährung. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 84, S. 1. 1916.

[3]) Escherich: Darmbakterien des Säuglings. Stuttgart 1886.

[4]) Tissier, Rodella, Rolly u. Liebermeister, Literatur bei Tobler-Bessau, S. 761.

[5]) Sittler: Wichtigste Bakterientypen der Darmflora beim Säugling. Habilitationsschr. 1909.

2. *Dickdarmflora.* Die Dickdarmflora ist im wesentlichen mit der Stuhlflora identisch; alle die beim Dünndarm genannten Arten kommen naturgemäß auch hier vor. Das Bakterienbild ist im allgemeinen mannigfaltiger als im Dünndarm. Besonders seien noch der unbewegliche Buttersäurebacillus B. perfringens, hauptsächlich an der Wand des Dickdarms lebend, und der fäulniserregende Buttersäurebacillus B. putrificus Bienstock, ferner der B. mesentericus vulgatus genannt. Die bakteriologischen Stuhlbilder sind naturgemäß am besten erforscht.

Man unterscheidet dabei *eine Flora des Meconiums*, eine *Flora des Brststuhls* und eine *Flora des Kotes des Flaschenkindes.*

a) *Flora des Meconiums.* Das Meconium ist ein schlechter Nährboden und daher, wie schon Escherich[1]) festgestellt hat, sehr keimarm, in der ersten Stunde nach der Geburt sogar steril. Charakteristisch sind die Köpfchenbakterien (Escherich), die zuweilen in Reinkultur gezüchtet werden können. Oft werden dieselben aber auch vermißt. Die Häufigkeit dieser Keime scheint von der Schnelligkeit der Entleerung des Meconiums abzuhängen. Ihre allmähliche Verdrängung durch B. bifidus steht nach Adam[2]) wahrscheinlich mit der Eigenwasserstoffzahl desselben, d. h. der für ihn günstigen H-Ionenkonzentration ($p_H = 5—5{,}8$) im Zusammenhang. Die Eigenwasserstoffzahl der Köpfchenbakterien liegt etwa bei $p_H = 7{,}4$. Die Bestimmung der Artzugehörigkeit der Köpfchenbakterien macht noch gewisse Schwierigkeiten. Ein Teil derselben ist wohl als Degenerationsform des Bac. amylobacter aufzufassen [Schüssler[3]). Doch müssen hier erst weitere Untersuchungen den Weg weisen. Sehr bald finden sich auch Enterokokken und B. coli. Mit dem Verschwinden des Meconiums erscheint dann die eigentliche Stuhlflora.

b) *Flora des Frauenmilchstuhls.* Das Stuhlbild ist außerordentlich eintönig und wird fast nur von B. bifidus gebildet. Außerdem können die bereits in dem Abschnitt Dickdarmflora aufgezählten Erreger vorkommen. Die Frage, warum gerade B. bifidus so sehr im Brustmilchstuhl prävaliert, ist heute noch ungeklärt. Ganz allgemein kann man sagen, daß die Frauenmilchwirkung hier eine komplexe ist, mit anderen Worten: wir werden das Entstehen der Bifidusflora vornehmlich auf die Qualität und Quantität der einzelnen Komponenten der Frauenmilch und auf ihre korrelativen Beziehungen zueinander zurückzuführen haben [Adam[4])]. Darüber hinaus hat neuerdings Schönfeld[5]) festgestellt, daß in der eiweißfreien Frauenmilchmolke ein noch unbekannter spezifischer Faktor vorhanden sein müsse, der die Entstehung der Bifidusflora fördert. Weitere Untersuchungen müssen hier noch folgen. Fest steht zunächst nur, daß es gelingt, mit Hilfe einer peptisch vorverdauten Kuhmilch, welche in ihrer Zusammensetzung der Frauenmilch möglichst angeglichen ist, die Stuhlflora zugunsten des B. bifidus zu verschieben, ohne daß deswegen ein Brustmilchstuhl erzielt wird [Rühle[6])].

c) *Flora des Stuhls bei künstlicher Ernährung.* Die gramnegativen Keime B. coli und B. lactis aerogenes überwiegen in dem bunten Bakteriengemisch.

Zusatz: Die Bakterienflora bei Krankheiten des Verdauungstraktus unterscheidet sich häufig nicht von der Norm, manchmal treten aber gewisse Keim-

[1]) Escherich: Darmbakterien des Säuglings. Stuttgart 1886.

[2]) Adam, A.: Über Darmbakterien. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 29. S. 306. 1921.

[3]) Schüssler: Die Köpfchenbakterien des Meconiums. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 106, S. 33. 1924.

[4]) Adam: Die Entstehung der Bifidusvegetation. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 110, S. 186. 1925.

[5]) Schönfeld: Über die Beziehungen der einzelnen Bestandteile der Frauenmilch zur Bifidusflora. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 113, S. 19. 1926.

[6]) Rühle: Zur Pathologie des Milchnährschadens. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 104, S. 39. 1924.

gruppen besonders stark hervor (Staphylokokken und Streptokokken bei gewissen Formen der Colitis bzw. Enteritis follicularis. Weiterhin wurden gefunden Gasbacillen bei Melaena neonatorum [Hergt[1])], außerdem Spirillen in Begleitung von schweren Darmstörungen [Escherich und Trias[2])]. Alle diese Erreger können aber auch bei gesunden Kindern vorkommen, so daß ihre pathologische Bedeutung fraglich erscheint.

B. Über die Kriterien der Gärungs- und Fäulnisvorgänge im Darm.

Die Erforschung der Gärungs- und Fäulnisvorgänge im Darm, die schon ein sehr altes, durch Jahrhunderte hindurchziehendes Problem darstellt, ist durch Escherich eigentlich in den Mittelpunkt der Untersuchungen gerückt worden. Heute verstehen wir unter Gärung im engeren Sinn den bakteriellen Zerfall der Kohlenhydrate unter Gasentwicklung und unterscheiden je nach den entstehenden Produkten eine alkoholische, eine Buttersäure-, eine Milchsäuregärung usw. Fäulnis dagegen ist ein für organische N-haltige Körper, insbesondere Eiweiß, charakteristischer bakterieller Vorgang, der mit dem Auftreten von übelriechenden Stoffen verknüpft ist.

Eine exakte Trennung von Gärungs- und Fäulniserregern läßt sich schon deswegen nicht machen, weil eine ganze Reihe von Darmbakterien sowohl Gärung wie Fäulnis erzeugen können. Es möge hier eine kurze Zusammenstellung der wichtigsten Vertreter der Darmflora mit besonderer Berücksichtigung ihrer Beziehung zur Gärung und Fäulnis folgen, soweit dies für das Verständnis des Folgenden notwendig ist [s. auch Uffenheimer[3])].

I. Gärungserreger:
a) Bakterien der Milchsäuregärung (nach Kruse).
1. Enterokokken.
2. Gruppe der langen Milchsäurebacillen (B. bifidus, B. acidophilus).
3. Gruppe der Coli-Lactis-aerogenes-Arten.
b) Buttersäurebacillen (starker Polymorphismus, schwere Differenzierbarkeit, Bedeutung für die Vorgänge im Darm umstritten).
1. Bacillus perfringens (unbeweglicher Buttersäurebacillus).
2. Beweglicher Buttersäurebacillus.
3. Bacillus putrificus coli Bienstock (fäulniserregender Buttersäurebacillus).
II. Fäulniserreger:
a) Anaerobier (Vertreter der Buttersäurebacillen, besonders Bacillus putrificus Bienstock).
b) Aerobier und fakultative Anaerobier (B. coli und proteolytische Bakterien).

Ad I:

1. Enterokokkus: Gewöhnlicher Säurebildner der Milch, hauptsächlich Rechtsmilchsäure produzierend (Streptococcus lacticus Kruse). Erzeugt starke Gärung. Milchzucker wird weniger stark zersetzt als Traubenzucker und Fruchtzucker. Maltose, Saccharose, Stärke und Dextrose können gespalten werden.

Morphologisches und kulturelles Verhalten: Grampositive Diplokokken, evtl. in Ketten, selten in Haufen.

Unter aeroben Bedingungen wird er von den Coli-lactis-aerogenes-Arten unterdrückt, als Anaerobier aber überwuchert er diese.

In 24 Stunden abgetötet bei $p_H = 2{,}36$. Auf der zur Züchtung des Diphtheriebacillus angegebenen Löfflerplatte gelingt es meist, Reinkulturen des B. bifidus unter anaeroben Bedingungen zu erhalten [Rühle[4])].

[1]) Hergt: Über das Vorkommen von Gasbacillen bei Melaena neonatorum. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 32, S. 515. 1926.

[2]) Trias: Über Durchfälle mit Spirillenbefund im Säuglingsalter. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 32, S. 926. 1926.

[3]) Uffenheimer, in Pfaundler-Schlossmann, Bd. III, S. 412. 1924.

[4]) Rühle: Über eine neue Züchtungsmethode des Bacillus bifidus usw. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 106, S. 21. 1924.

2. a) Bifidus communis: Bakterien des Frauenmilchstuhles. Alle Zuckerarten werden zersetzt, Eiweiß dagegen nur wenig angegriffen. Wachstumsfördernd wirken nach Adam[1]) alle Mono- und Disaccharide, Caseinate, Alkaliseifen und von den Salzen besonders Eisen, hemmend dagegen Albumin, Pepton, Neutralfette, Ölsäure, Buttersäure, Glycerin, Kalkseifen und Kalkphosphat.

Morphologisches und kulturelles Verhalten: Grampositiver, den Diphtheriebacillen ähnlicher Anaerobier, säurefest und zur Polymorphie neigend. Wächst auf Gelatine nicht. Eigenwasserstoffzahl: $p_H = 5{,}5$—$6{,}5$; abgetötet in 24 Stunden bei $p_H = 2{,}36$.

b) B. acidophilus: Erreger des schweren Brechdurchfalls nach Salge[2]), von Escherich[3]) als Ursache der „blauen Bacillose" beschrieben.

Verhalten zur Gärung und Fäulnis wie B. bifidus. Evtl. Milchsäurebildung aus Eiweiß (Rodella, Sick). Starker Säurebildner, und zwar durch Abbau höherer Fettsäuren in niedere und Zuckerabbau. Relativ hitzebeständig.

Morphologisches und kulturelles Verhalten:

Grampositives, fakultativ anaerobes, kurzes Stäbchen, nicht zu langen Bacillenketten, evtl. in Verzweigung auswachsend (Moro, Rodella, Finkelstein). Auf Agar blasse „Medusenhauptkolonien" bildend. Wächst auf Gelatine nicht.

Eigenwasserstoffzahl $p_H = 5{,}5$; in 24 Stunden abgetötet bei $p_H = 2{,}36$.

Bemerkung: Bifidus und Acidophilus haben viele Berührungspunkte, sie besitzen die gleiche Eigenwasserstoffzahl, beide brauchen Zucker zu ihrer Vermehrung und bevorzugen höhere Eiweißkörper und Alkaliseifen.

Andererseits finden sich auch gewisse Unterschiede: Acidophilus verwertet Kalksalze, auf Bifidus dagegen haben sie eine hemmende Wirkung. Ferner gedeiht der letztere unter anaeroben Bedingungen besser als Acidophilus, besonders auf trypsinverdauter Milch. Acidophilus wächst besser unter anaeroben Bedingungen. Der Bifidus bevorzugt Lactose, der Acidophilus Saccharose. Die starke Sauerstoffzehrung der Darmzelle des Brustkindes dürfte der Ansiedelung von anaeroben Bakterien die Wege ebnen [Adam[4])].

3. B. coli: Dieses Bacterium ist besonders wichtig für die Frage der Pathogenese der Dyspepsie (s. unten). Neben Milchsäure produziert es auch Essigsäure; daneben hauptsächlich Ameisen-, Butter-, Propion- und Bernsteinsäure. Bei der Gärung entstehen ferner Kohlensäure und Wasserstoff. B. coli kann sich an Gärungs- *und* Fäulnisprozessen beteiligen. Es zersetzt nicht nur Peptone, sondern in zuckerfreiem Nährboden auch Eiweiß. Im allgemeinen vollzieht sich die Zersetzung des Nährbodens durch B. coli so, daß zunächst das gärfähige Material (also Kohlehydrate wie Traubenzucker und Milchzucker, ferner Glycerin usw.) bevorzugt wird. Sinkt aber der Zuckergehalt oder tritt starke alkalische Reaktion ein ($p_H = 9{,}2$ bis $9{,}8$), so tritt die Eiweißspaltung immer mehr in den Vordergrund. Allerdings findet auch im alkalischen Gebiet noch ein Abbau des Zuckers statt. Indol wird von B. coli nur dann gebildet, wenn Pepton im Nährboden vorhanden ist. Aus Eiweiß selbst findet keine Indolbildung statt, daher ist auch die Indolbildung kein geeignetes Maß für stattgehabte Fäulnisprozesse im Darm [Schiff und Kochmann[5])]. Eine Fettspaltung scheint dem B. coli in nennenswerter Weise nicht zuzukommen.

Adam[6]) hat es in neuester Zeit unternommen, die Eigenschaften der bei den dyspeptischen Störungen anwesenden Coli von den Normalcoli zu trennen: Die „Dyspepsiecoli" vergären meist, auch Saccharose, wachsen besser auf Frauenmilch, zeigen ein kräftigeres Gärungsvermögen und besitzen erhöhte Resistenz gegen Säuren. Während das Gärungsvermögen der Normalcoli durch Kalksalze stark gehemmt wird, bleibt die Gärtätigkeit der Dyspepsiecoli durch dieselben unbeeinflußt. Auf eiweißreichem Nährboden tritt leicht Degeneration auf. Ob sich diese Angaben bestätigen, muß abgewartet werden.

Morphologisches und kulturelles Verhalten: Gramnegatives, aerob und anaerob wachsendes bewegliches Stäbchen mit Geißelbildung. Es bildet keine Sporen. Auf Gelatine wächst es in zarten flachen Kolonien, ohne dieselben zu verflüssigen.

---

[1]) Adam: Die Entstehung der Bifidusvegetation. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 110, S. 193. 1925.

[2]) Salge, B.: Bakteriologie des Enterokatarrhs. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 59, S. 399. 1904.

[3]) Escherich: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 52, S. 1. 1900.

[4]) Adam, A.: Endogene Infektion und Immunität. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 99, S. 86. 1922. — Adam, A.: Über Darmbakterien. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 29, S. 306. 1921. — Adam, A.: Darmflora und Darmfunktion. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 99, S. 93. 1922. — Adam, A.: Die Entstehung der Bifidusvegetation. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 110, S. 186. — Adam-Kisoff: Zur Biologie der Darmbakterien der Säuglinge. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 34, S. 207, 213.

[5]) Schiff, Er. u. R. Kochmann: Zur Pathogenese der Ernährungsstörungen beim Säugling. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 99, S. 181. 1922.

[6]) Adam, A.: Biologie der Dyspepsiecoli. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 101, S. 295. 1923.

Eigenwasserstoffzahl 6,4—7,1.

In 24 Stunden abgetötet bei $p_H = 4{,}7$.

Bacterium *lactis aerogenes* verhält sich ähnlich wie B. coli, ist aber unbeweglich. Seine schleimigen Kolonien auf Gelatine sind dicker und haben meist Kreisform.

Ad I b Buttersäurebacillen: Die hervorstechendste Eigenschaft dieser Bakterien ist ihre Fähigkeit, aus Zucker Buttersäure zu bilden. Unterschiede, wie sie sich bezüglich der Eiweißzersetzung, der Gelatineverflüssigung ergeben haben, und weiterhin morphologische Unterscheidungsmerkmale haben zur Aufstellung von 3 Typen geführt:

1. B. perfringens: Schleimhautparasit des Dickdarms und des angrenzenden Teils des Ileums. Starker Gärungserreger, Bildung von Buttersäure, Milchsäure und zahlreichen anderen Gärprodukten.

Morphologisches und kulturelles Verhalten: Grampositiv, unbewegliches, streng anaerobes und außerdem vielgestaltiges Stäbchen mit Sporenbildung. Trommelschlegelform im Meconium. Häufig Klostridienbildung. In Gelatinestichkultur, flockige Wachstumsform. Verändert Milch nicht.

2. Beweglicher Buttersäurebacillus. Für Vorgänge im Darm weniger wichtig. Grampositiv, streng anaerobes, bewegliches Stäbchen mit Geißelbildung. Wächst nicht auf Gelatine, setzt Eiweiß nie in Fäulnis.

3. Bacillus putrificus Bienstock: Von Bienstock in der Erde und im Straßenkot gefunden. Von Passini in den Faeces der Erwachsenen, der Flaschen- und Brustkinder nachgewiesen und auf Eiereiweiß gezüchtet. Grampositives, streng anaerobes, mit Geißeln sich lebhaft bewegendes Stäbchen. Köpfchen- und Trommelschlegelformen, aber nach Moro[1]) nicht identisch mit den Köpfchenbakterien. Spaltung von Eiweiß. Keine Indolbildung. Wächst auf zuckerloser Gelatine und verflüssigt dieselbe.

Alle drei Arten von Buttersäurebacillen können in den Faeces von Brust- und Flaschenkindern vorkommen. Bacillus putrificus tenuis scheint besonders im Kalkseifenstuhl hervorzutreten [Kleinschmidt[2])]. Bacillus perfingens wird neuerdings von Jörgensen[3]) eine gewisse Bedeutung für das Zustandekommen der akuten Gastroenteritis beigemessen.

Zusammenfassend kann man also bemerken, daß wir über die biologischen Eigenschaften der Gärungs- und Fäulniserreger relativ gut unterrichtet sind. Die eigentlichen Vorgänge im Darm aber und das Ineinandergreifen der Zersetzungsprozesse dortselbst sind uns noch völlig unklar. Hier hat eine auf gute klinische Beobachtung gestützte Empirie zur therapeutischen Beherrschung derselben mehr beigetragen wie die theoretisch-experimentelle Durcharbeitung des Problems, welches immer noch einer streng systematischen Erforschung harrt.

Dies ist ja auch ohne weiteres verständlich, wenn man bedenkt, wie innig hier die Chemie der bakteriologischen Vorgänge verwoben ist mit der spaltenden Wirkung der sezernierten Darmsäfte, welche letztere, selbst wieder ein Nährsubstrat der Bakterien, durch ihre abbauende Tätigkeit, ihre alkalische Reaktion und ihre Pufferwirkung von weitgehendem Einfluß auf die chemischen und physikalisch-chemischen Vorgänge im Darm sind. Das Vorhandensein einer bestimmten Bakteriengruppe in irgendeinem Teil des Darmes läßt also nur einen ungefähren Schluß auf die dort vor sich gehenden bakteriellen Abbauprozesse zu, auch dann, wenn uns das biochemische Verhalten der einzelnen Bakterien noch bekannter wäre, wie dies tatsächlich der Fall ist. Man hat deshalb nach weiteren Methoden gesucht, indem man einmal das Verhalten des Stuhles studierte und zweitens das der einzelnen Bausteine der Ernährung in ihrer Beziehung zur Gärung und Fäulnis betrachtete. Die *erste* Frage lautete also folgendermaßen: *Welche Schlüsse erlaubt das Verhalten des Stuhles im Hinblick auf Gärungs- und Fäulnisvorgänge im Darm?*

Nach dem obigen bedarf es wohl keiner Erläuterung, daß die Stuhlflora keinen Aufschluß in dieser Hinsicht zu geben vermag, schon allein aus dem

[1]) Moro, E.: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 61, S. 687 u. 870. 1905.

[2]) Kleinschmidt: Studien über Anaerobier des Säuglingsdarms. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 110, S. 127. 1925.

[3]) Jörgensen: Über die Ätiologie der akuten toxischen Gastroenteritis. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 111, S. 63. 1926. — Strunz, F.: Zur Bakteriologie des Brustmilchstuhls. Arch. f. Hyg. Bd. 94, S. 198. 1924.

Grund, weil sie eine andere ist wie diejenige der oberen und mittleren Darmpartien. Auch die beim Erwachsenen geübte Gärungsprobe hat sich beim Säugling nicht bewährt. Lediglich das Verhalten der aktuellen Reaktion des Stuhles dürfte, mit Vorsicht gewertet, eine gewisse Bedeutung besitzen [Eitel[1])]. Die allgemeine Anschauung ging zunächst dahin, daß saure Stühle Gärungsstühle sind, alkalische Stühle dagegen für vermehrte Fäulnis im Darm sprechen, indem hier die basischen Valenzen die sauren überwiegen. Andererseits aber gibt es Gärungsdyspepsien auch mit alkalischen Stühlen im Gefolge. Selbst bei Brustkindern tritt gelegentlich alkalische Stuhlreaktion auf. Obige Schlüsse können also durchaus irreführend sein. Weiterhin hat man mit einer gewissen Pufferwirkung der Faeces zu rechnen (speziell der Phosphate, Carbonate, des Eiweißes und der Eiweißabbauprodukte), welche eine Verschiebung der aktuellen Reaktion und damit den Einblick in Gärungs- und Fäulnisvorgänge verhindern kann [Freudenberg und Heller[2])]. Die Acidität der Säuglingsfaeces ist also gewissermaßen die Resultante mehrerer Komponenten. Sie hängt ab von der Art der Ernährung, der Darmsaftsekretion, der Häufigkeit der Stühle, dem Resorptionsvermögen für das Gärsubstrat und weiterhin von dem Pufferungsvermögen der Faeces [Scheer und Müller[3])]. Es ist klar, daß dort, wo die Gärungsprozesse sich bis zum Zeitpunkt der Defäkation fortsetzen, auch die Tendenz besteht, saure Stühle zu produzieren. Umgekehrt tritt nach Beendigung der Gärung mit intensivem Einsetzen des Eiweißabbaues Neigung zu alkalischer Stuhlreaktion auf. Wie weit aber der Gärungsprozeß vor der Defäkation gediehen ist, hängt ab von der Schnelligkeit, mit der der Chymus den Darm durchwandert hat: je beschleunigter die Peristaltik ist, desto geringer nur kann die resorbierte Menge des Gärsubstrates sein. Ein gleicher Erfolg ist natürlich auch dann denkbar, wenn bei normaler Peristaltik das gärfähige Material schlecht resorbierbar ist (Milchzucker der Frauenmilch). In beiden Fällen ist die Gärung noch nicht zum Abschluß gekommen, der Stuhl neigt saurer Reaktion zu. Auf der anderen Seite fördert das Eiweiß durch seine Pufferwirkung die Gärung (s. unten).

Zusammenfassend kann man also sagen, daß die aktuelle Reaktion des Stuhles im wesentlichen abhängt von dem Stande der Gärung vor der Defäkation und dem Pufferungsvermögen der Faeces. Je höher dasselbe entwickelt ist, desto geringer dürfte im allgemeinen die Acidität sein. Alle die obigen Ausführungen sind aber zunächst nichts anderes als allgemeine Richtlinien, die durch eine physikalisch-chemische Denkweise ohne weiteres für diese Vorgänge vorgezeichnet sind.

Die *zweite* Frage, *das Verhalten der einzelnen Nahrungsbausteine zur Gärung und Fäulnis*, möge in folgendem unter besonderer Berücksichtigung der Stuhlreaktion eine kurze Erwähnung finden.

a) *Eiweiß*. α) Beziehungen zur Fäulnis. Freudenberg und Heller haben das Problem so angegangen, daß sie den Einfluß von Eiweißzulagen zu einer gärungsfördernden Nahrung beobachteten und das Verhalten des Stuhles registrierten. Es ergab sich, daß bei Zugabe von Eiweiß *und* Kalk im Stuhl rasch die Bifidusflora verdrängt wird und der Wasserstoffexponent wächst. Bei *alleiniger* Zulage von *Eiweiß* dagegen kommt bei Frauenmilch im allgemeinen

[1]) Eitel, Hans: Wahre Reaktion der Stühe bei verschiedener Ernährung. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 16, S. 13. 1917.

[2]) Freudenberg, E. u. O. Heller: Über Darmgärung. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 94, S. 251; Bd. 95, S. 314; Bd. 96, S. 49. 1921.

[3]) Scheer, Kurt u. Fritz Müller: Physiologie und Pathologie der Verdauung beim Säugling. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 102, S. 93; Bd. 101, S. 143. 1923.

die bruststuhlfremde Flora nicht so hoch, daß sie die aktuelle Reaktion des Stuhles zu verschieben möchte. *Lediglich* auf *Kalkzulage* vermißt man diese Bakterien in noch höherem Grade. Allerdings verhalten sich die verschiedenen Eiweißkörper (Kasein, Albulactin usw.) in dieser Beziehung nicht gleich.

Eiweiß bildet also *im Verein mit Erdalkalien* eine die Proteolytenflora begünstigendes, die Bifidusflora aber schädigendes Moment. Die Säurebildung durch Bifidus, der seiner Eigenwasserstoffzahl zustrebt, wird gehemmt, der Stuhl verliert seine aromatischen Eigenschaften und zeigt, ähnlich wie der Kuhmilchstuhl, Erscheinungen der Fäulnis. Diese Verhältnisse haben kürzlich durch Rühle[1]) eine eingehende Bearbeitung erfahren.

β) Beziehungen zur Gärung. Sie ergeben sich eigentlich ebenfalls wieder lediglich aus einer rein chemisch-physikalischen Betrachtungsweise heraus [Rühle[1]), F. Müller[2])]. Wie bereits erwähnt, haben die Bakterien das Bestreben, ihre Eigenwasserstoffzahl zu bilden. Andererseits wirkt das Eiweiß als Puffer und raubt gewissermaßen den Bakterien die H-Ionen durch Bindung derselben. Das Vorhandensein von Eiweiß gibt also den Bakterien die Möglichkeit, mehr Zucker in Säure umzusetzen, weil ja ein Teil der H-Ionen durch die Bindung an Eiweiß unwirksam gemacht wird. Die Bakterien sind daher gezwungen, weiterhin Kohlenhydrate zu vergären, bis so viel freie H-Ionen entstehen, daß die Eigenwasserstoffzahl möglichst erreicht wird. Eiweiß erhöht also die Gärung durch eine Bindung der H-Ionen, aber nicht, wie Blühdorn[3]) meint, im Sinne eines erhöhten N-Angebotes. In dem Quotienten Gärsubstrat-Pufferungsvermögen [Scheer und Müller[4])], welcher wenigstens mitbestimmend für die Stuhlreaktion ist, spielt demgemäß das Eiweiß eine große Rolle. Daneben bestehen aber wahrscheinlich noch andere Beziehungen. So haben Schiff-Caspari[5]) festgestellt, daß die Vergärung des Traubenzuckers durch tryptische Verdauungsprodukte mehr gefördert wird wie durch peptische. In Nährböden ohne Gärgut, welche peptisch abgebautes Casein enthalten, entstehen aus dessen Abbauprodukten durch die Tätigkeit der Coli flüchtige Fettsäuren, also typische Gärungsprodukte. Wenn diese Untersuchungen auch zunächst mehr theoretisches Interesse beanspruchen, so sieht man doch aus ihnen gerade besonders deutlich, wie innig die Beziehungen zwischen Gärung und Fäulnis sind, und welche große Rolle nicht nur das Eiweiß, sondern auch seine Abbauprodukte dabei spielen.

b) *Kohlenhydrate.* Die Bedeutung der Kohlenhydrate für die Darmgärung und die Unterdrückung der letzteren durch Eiweißfäulnis hat bereits Escherich erkannt. Besonders stark gärungsfördernd wirkt Milchzucker, welcher in dieser Beziehung die anderen Mono- und Disaccharide übertrifft. Auch die Monosaccharide werden in der Säuglingsernährung wegen ihrer stark gärungsfördernden Wirkung gewöhnlich vermieden. Rohrzucker dagegen wirkt weniger intensiv und noch geringere Gärungsvorgänge löst Maltose aus (letztere wohl auch deshalb, weil sie gut resorbiert wird). Die gärungsfördernde Wirkung des Malzextraktes dagegen dürfte nach Bessau in einer durch Caramelisierung bedingten Beeinträchtigung der Resorptionsfähigkeit liegen.

[1]) Rühle, Reinhold: Eiweiß und Gärung. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 101, S. 127. 1923.
[2]) Müller, F.: Über die Bedeutung von Zucker und Eiweiß für die bakterielle Gärung. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 34, S. 158. 1923.
[3]) Blühdorn, K.: Biologie der Darmflora. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 13, S. 297. 1916; Bd. 18. S. 488. 1920. — Blühdorn, K.: Einfluß der Reaktion auf die Stuhlflora des Säuglings. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 22, S. 296. 1921.
[4]) Scheer, Kurt u. Fritz Müller: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 101, S. 148. 1923; Bd. 102, S. 93. — Müller, F.: Biochem. Zeitschr. Bd. 131, H. 5/6. 1922.
[5]) Schiff-Caspari: Zur Pathogenese der Ernährungsstörungen beim Säugling. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 102, S. 277. 1923.

Einer eingehenderen Besprechung bedürfen noch die Mehle. Das Studium der Geschichte der Verwendung der Mehle in der Säuglingsernährung ist, wie nichts anderes geeignet, zu zeigen, wie weit wissenschaftlicher Fanatismus gehen kann, wenn nur eine bequeme, wenn auch ungenügend fundierte theoretische Erklärung ein Scheinverständnis zu liefern vermag, und wie auf der anderen Seite nach der Brechung des Bannes nur allzu leicht auch das Brauchbare und Wertvolle mit dem Wertlosen zusammen in Bausch und Bogen, wenigstens für eine gewisse Zeit, unterdrückt werden kann. Es ist unmöglich, hier auf Einzelheiten einzugehen. Wir verweisen auf die bekannten Untersuchungen von Klotz[1]) und möchten nur so viel hervorheben:

α) Die Weizenmehle sind hinsichtlich ihrer Abbaufähigkeit durch Bakterien weniger beeinflußbar und infolgedessen auch ein ungünstigeres Nährsubstrat wie Hafermehl. Werden verschiedene Mehlarten der Gärung ausgesetzt, so säuert Weizenmehl am schwächsten, stärker Roggen und Gerste, am stärksten Hafer.

β) Die Säurebildung wird durch Mineralzusatz insbesondere bei Hafer stark vermehrt. Es kommt hier Kalium- und Calciumphosphat, ferner Calciumlactat in Betracht.

γ) Die chemische Zusammensetzung der einzelnen Mehlarten scheint weniger für die Verwertung im Darme in Betracht zu kommen als die „physikalische Struktur des Stärkekohlehydrates".

δ) Über die Wichtigkeit der Bakterien für den Kohlehydratabbau im Darm gehen die Ansichten auseinander. Klotz[1]) konnte in seinen grundlegenden Untersuchungen einwandfrei nachweisen, daß die Ausnutzbarkeit der Mehle von der im Darm herrschenden Flora außerordentlich abhängig ist. Wenn es Klotz gelungen ist, bei vorwiegender Gärungsflora im Darm die Resorption des Weizenmehles als Säure, bei einer an Gärungserregern armen Flora dagegen die Verwertung desselben als Zucker nachzuweisen, so ist damit zweifellos ein eminenter Einfluß der Bakterientätigkeit auf den Kohlenhydratabbau wenigstens für die betreffenden Versuchstiere (Hunde) festgestellt. Wie weit diese Resultate aber auf den Säugling übertragen werden können, ist fraglich. Tobler und Bessau insbesondere lehnen eine so überragende Stellung der Darmflora für den Kohlehydratabbau beim Säugling ab.

ε) Sehr verwickelt liegen die Verhältnisse bei Verfütterung mehrerer Kohlehydrate. Wenn auch gewiß die Annahme sehr häufig berechtigt ist, daß von diesen zunächst das am leichtesten Abbaubare vergoren wird, so läßt sich doch andererseits keine allgemeine Regel aufstellen. So erwähnt z. B. Klotz, daß bei Malzextrakt und Weizenmehl sich die Bakterien sofort auch an dem Abbau des schwer vergärbaren Weizenmehles beteiligen. Die Bakterien verzetteln gewissermaßen ihre Kräfte. Es kommt dadurch zu einer Erniedrigung der Gärung, einer „Gärungsdepression". Der eine von uns [Rietschel[2])] hat bereits auf die große Bedeutung dieser Vorgänge für die Klinik andernorts hingewiesen.

c) *Fette.* Der bakterielle Fettabbau tritt hinter dem Eiweiß- und Kohlehydratabbau weit zurück. Entgegen den älteren Angaben Escherichs scheint B. coli weder Fett noch Salze höherer Fettsäuren spalten zu können [Schiff

[1]) Klotz, Max: Bedeutung der Getreidemehle für die Ernährung. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 8, S. 593. 1912. — Klotz, Max: Untersuchungen über Mehlabbau. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 73, S. 391. 1911. — Klotz, Max: Bedeutung der normalen Darmflora. Berlin. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 19, S. 884.

[2]) Rietschel, H.: Über Mehle und Mehlfütterung bei Säuglingen und ihre Beziehungen zum Stoffwechsel. Dtsch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 19, S. 826.

und Kochmann[1])]. Eine größere Rolle kommt vielleicht besonders bei starker Kohlenhydratgärung dem B. acidophilus zu.

Andererseits aber wird das Bakterienwachstum durch Fett und Salze höherer Fettsäuren anscheinend begünstigt und dadurch die verhängnisvolle Wirkung des Fettes bei dyspeptischen Störungen wahrscheinlicher gemacht (Schiff und Kochmann). Auch die Eiweißspaltung, nicht aber die des Peptons, wird durch Fett gesteigert. Die Beziehungen des Fettes zur Gärung und Fäulnis sind im übrigen heute noch völlig dunkel. Freudenberg und Heller[2]) fanden keine Veränderung des Wasserstoffexponenten im Stuhl bei Fettzulage, sie schätzen also die Bedeutung des Fettes für diese Prozesse geringer ein. Bemerkenswerterweise kommt es bei Störungen des Fettabbaues (z. B. bei Acholie im Darm) zu einer Schädigung der Bifidusflora dortselbst, und ebenso wird diese durch eine vorhergehende Lipolyse bei gleichzeitiger Einengung der Frauenmilch geschädigt.

d) Konzentrierung des Nahrungsgemisches hat nach Freudenberg und Heller anscheinend keinen Einfluß auf die Gärungsvorgänge im Darm. Wir möchten diese Frage noch nicht für geklärt halten, sondern im Gegenteil einen Einfluß annehmen.

e) Über den Einfluß der Salze auf die Zersetzungsprozesse im Darm sind wir nur mangelhaft orientiert. Davidsohn[3]) gibt neuerdings an, daß enteiweißte Kuhmilchmolke im Vergleich zu Milchzuckerwasserlösungen gleicher Konzentration bei sonst gleichen Bedingungen Vermehrung und Säurebildung der Colibakterien begünstigt. Ihre Bedeutung beim Mehlabbau wurde bereits oben gestreift. Darüber hinaus möchten wir glauben, daß die letzteren nicht nur hinsichtlich des Verwendungsstoffwechsels eine ernstere Beobachtung verdienen (s. auch Pfaundler[4])], sondern lediglich durch ihre physikalisch-chemischen Eigenschaften — Beeinflussung der Dissoziation, der Löslichkeit, der elektrischen Ladung, der osmotischen und Quellungsvorgänge — eine bisher erheblich unterschätzte Rolle spielen. So konnte der eine von uns (Hummel) zusammen mit Püschel in einer noch unveröffentlichten Arbeit nachweisen, daß beispielsweise die Dissoziation des Methylenblau durch eine 0,65proz. NaCl-Erhöhung so weit zurückgedrängt wird, daß bei einer bestimmten Wasserstoffzahl unter den gegebenen Versuchsbedingungen eine Bindung von Methylenblau an Stärke praktisch nicht stattfindet, während unter sonst gleichen Bedingungen eine Traubenzuckerlösung von dem gleichen osmotischen Druck und der gleichen Wasserstoffionenaktivität keinerlei Einfluß auf diesen Prozeß besitzt.

Eng damit hängt auch die Frage des Wassergehaltes des Darminhaltes zusammen. Wir müssen uns hier mit diesem kurzen Hinweis begnügen.

C. Über die Bedeutung der Bakterienflora für den gesunden Säugling.

Die Frage, ob die Darmbakterien überhaupt für das Leben des Wirbeltieres erforderlich sind, ist heute noch unentschieden. Keine der auf diesem Gebiete so zahlreichen Arbeiten (Schottelius, Metschnikoff, Moro, Nuttal-Thierfelder, Cohendy, Wollman[5]) u. a.) hat eine eindeutige Lösung gebracht. Vor allem ist auch heute die Frage noch offen, ob die keimfrei ernährten Tiere nicht deswegen verkümmert sind, weil sie kein Vitamin erhielten (Modrokowski).

[1]) Schiff u. Kochmann: Zitiert auf S. 183—188.

[2]) Freudenberg, E. u. O. Heller: Über Darmgärung. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 94, S. 251; Bd. 95, S. 314; Bd. 96, S. 49. 1921.

[3]) Davidsohn: Über die Bedeutung der Kuhmilchmolke usw. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 39, S. 23. 1925.

[4]) Pfaundler, Meinhard: Stoffwechselstörungen bei magendarmkranken Säuglingen. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 54, S. 247. 1901.

[5]) Literatur bei Tobler-Bessau, 1914, S. 857, s. auch Magnus (folgende Arbeit).

Wir möchten die obige Fragestellung wenigstens in Hinsicht auf praktische Gesichtspunkte gar nicht für so sehr wesentlich halten. Viel wichtiger ist das Studium der korrelativen Beziehungen zwischen Makro- und Mikroorganismus, zwischen Darmzelle und Darmflora. Das bisher über die Bakterienflora des Verdauungstraktus und über das Verhalten der Bakterien gegenüber den einzelnen Nährsubstraten Gesagte erlaubt vielleicht bereits einige Schlüsse über die Bedeutung der Bakterien beim Abbau der Nahrung zu ziehen. Wenn man bedenkt, daß gerade in den keimarmen Partien des Magendarmkanals, also insbesondere im Dünndarm, die Aufspaltungs- und Resorptionsvorgänge im wesentlichen vor sich gehen, so ergibt sich daraus schon ohne weiteres, daß die Bakterientätigkeit für die letzteren unter normalen Verhältnissen wenigstens keine große Rolle spielen kann. Die Bewohner des Dickdarms allerdings tragen schon infolge ihrer großen Zahl zur Zersetzung des Darminhaltes wesentlich bei. Dies aber hat für die Resorption nur mehr eine untergeordnete Bedeutung. Physiologisch wichtig aber ist die Bildung von Darmgasen und Gärungssäuren.

Nach den Untersuchungen von Quest[1]) bestehen die Darmgase hauptsächlich aus Stickstoff und Wasserstoff. Im allgemeinen findet sich desto mehr N, je weniger H vorhanden ist, und umgekehrt. Zweifellos ist die Art der Gase von der Ernährungsweise abhängig, jedoch nicht ausschließlich. Bei Frauenmilchernährung entsteht hauptsächlich N, doch ist die Schwankungsbreite bei gleicher Ernährung sehr groß. Als Darmgase wurden außerdem O_2 und CH_4 festgestellt. Aus der Tatsache, daß im Dickdarm des Brustkindes hauptsächlich Anaerobier günstige Wachstumsbedingungen aufweisen, schließt Adam auf eine vermehrte Sauerstoffzehrung der Darmzellen (s. oben). Methan kommt besonders bei der Ernährung mit Buttermilch vor. Kohlensäure spielt beim Säugling nicht die Rolle wie beim Erwachsenen.

Die Entstehung der Darmgase ist vorwiegend auf die Tätigkeit der Bakterien zurückzuführen [Moro[2])]. Zweifellos erleichtert das Offenhalten des Darmlumens durch die Gase die Passage durch den Verdauungstraktus. Die leichte Beweglichkeit der gasgefüllten Darmschlingen, welche in ihrem geblähten Zustand außerdem dem Speisebrei ihre volle Resorptionsfläche darbieten, dürfte wohl nach Moro neben dem regulatorischen Einfluß auf die „intestinale Statik" und der Förderung der Blutzirkulation ein weiterer Vorteil sein.

Es sei weiterhin noch hervorgehoben, daß in der Bakterienbesiedelung des Darmes gleichermaßen ein kontinuierliches biologisches Substrat vorhanden ist, welches auf bestimmte äußere Reize — man denke z. B. nur an Nahrungsumstellung — sich durch bestimmte Reaktionen den neuen Verhältnissen anzupassen versuchen muß und daß diese Umstimmungen im Chemismus des Stoffwechsels der Bakterienzelle gerade in dem Augenblick stattfinden, wo der Zellorganismus des Darmes vor ähnlichen Aufgaben steht, also in einem Stadium, wo infolge der erhöhten Belastung eine verminderte Resistenz der Darmzelle zu erwarten ist. Leider sind diese sicher innigen Zusammenhänge zwischen dem Zusammenarbeiten des Makro- und Mikroorganismus noch gänzlich ungeklärt.

Der Schutz, welchen die normale Flora gegenüber den echten Darminfektionserregern gewähren soll, ist umstritten, und insbesondere Tobler-Bessau schätzen ihn gering ein. Sie sehen vielmehr den Hauptwert der Flora darin, daß sie einen gewissen Schutz gegen pathologische Zersetzungsprozesse verleiht. So wird, um nur ein Beispiel zu nennen, eine allzu hochgradige Fäulnis

[1]) Quest, Robert: Untersuchungen über Darmgase. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 59, S. 293. 1904.

[2]) Moro: Morphologische und biologische Untersuchungen über Darmbakterien des Säuglings. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 61, S. 687 u. 870.

durch die Entstehung von Gärungssäuren unterdrückt, welche vielleicht auch einen günstigen Einfluß auf den Stoffwechsel besitzen (Klotz).

Zusammenfassend kann man also sagen, daß es heute noch zur Diskussion steht, ob die Darmbakterien für die Wirbeltiere unbedingt notwendig sind. Zweifellos aber bieten sie denselben für normale Vorgänge bei der Verdauung gewisse Vorteile, welche aber, wie im folgenden gezeigt werden soll, reichlich wett gemacht werden durch das Damoklesschwert der pathologischen Bakterienbesiedelung im Dünndarm, welches jeden Säugling, besonders das Flaschenkind, ständig bedroht.

D. Pathologische Vorgänge im Verdauungstraktus und ihre Beziehungen zur Darmflora.

Die Erforschung der Beziehungen der Darmflora zu den pathologischen Vorgängen im Verdauungstraktus läuft letzten Endes auf die Frage hinaus, ob die Produkte der Gärung und Fäulnis überhaupt eine pathogenetische Bedeutung besitzen und weiterhin, ob es möglich ist, diesen beiden Vorgängen ganz bestimmte Krankheitsbilder zuzurechnen. Es wurde bereits erwähnt, daß im Darm im allgemeinen die bakterielle Kohlehydrat- und Eiweißzersetzung wohl inniger ineinander greifen dürfte, als man bisher annahm. Die bis in die neueste Zeit durchgeführte scharfe Trennung zwischen Gärung und Fäulnis hat zwar auch jetzt noch gewisse didaktische Vorteile. Im allgemeinen wird man sich aber stets vor Augen halten müssen, daß hier außerordentlich komplexe Vorgänge vorliegen, die gerade heute eine Schematisierung weniger denn je vertragen und über die wir größtenteils nur umstrittene Arbeitshypothesen besitzen.

1. *Pathologie der Gärung.* Daß die Gärung bei akuten Ernährungsstörungen eine große Rolle spielt, wird allgemein angenommen. So schreibt Bessau[1]), daß, „wenn auch der absolut sichere Beweis noch nicht erbracht ist, wir die Entstehung von Gärungssäuren als die Ursache der akuten Dyspepsie betrachten können". Daß die Frauenmilch, also die für den gesunden Säugling physiologische Nahrung, fast ausschließlich Gärungsvorgänge im Darm hervorruft und bei ihr die bakterielle Eiweißspaltung in den Hintergrund tritt, steht hierzu ebensowenig im Widerspruch wie die Tatsache, daß gerade in Frauenmilchstühlen die differenteste der Fettsäuren, die Essigsäure, reichlich gefunden wird. [Ameisensäure, Buttersäure, Propionsäure und Valeriansäure können hier außerdem noch auftreten. — Hecht[2]), Edelstein[3]), Csonka, Bahrdt[4]).] Man wird wohl Bessau-Bossert[5]) beipflichten müssen, wenn sie die Harmlosigkeit der Gärung und der Essigsäurebildung bei der Ernährung an der Brust so erklären, daß diese auf den relativ säureunempfindlichen Dickdarm beschränkt ist. Sie stützen sich dabei auf die Untersuchungen von Bokay[6]), Bahrdt und Bamberg[7]), welche allerdings nur mit der größten Vorsicht für die Beurteilung der Verhältnisse beim Säugling verwendet werden dürfen.

[1]) Bessau: Zitiert auf S. 865.

[2]) Hecht: Verhalten der Säurebildung im Säuglingsdarm. Wien. med. Wochenschr. 1910, Nr. 2, S. 63. — Hecht: Faeces des Säuglings und des Kindes. Berlin u. Wien 1910.

[3]) Edelstein, F. u. F. v. Csonka: Bestimmung flüchtiger Fettsäuren. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 3, S. 313. 1911/12.

[4]) Bahrdt, H. u. K. Bamberg: Tierversuche über die Wirkung niederer organischer Säuren auf die Peristaltik. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 3, S. 322 u. 350. 1911/12.

[5]) Bessau-Bossert: Zitiert auf S. 279.

[6]) Bokay: Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Darmverengungen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 23, S. 209. 1887; Bd. 24, S. 153. 1888.

[7]) Bahrdt u. Bamberg: Tierversuche über die Wirkung niederer organischer Säuren auf die Peristaltik. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 3, S. 322. 1911/12.

Andererseits ist es aber einleuchtend, daß Gärungsvorgänge an den Hauptorten der fermentativen Spaltung und der Resorption, also im Dünndarm, größere Störungen verursachen dürften als dort, wo eine wesentliche Verwertung des Speisebreies nicht mehr stattfindet und dieser schon physiologisch der bakteriellen Verarbeitung anheimfällt. Pathologisch ist also nicht die Gärung an sich, sondern deren Aszension in den Dünndarm. Wichtig ist auch die *Art* der Gärungsprodukte. So fand Catel[1]), daß die Colibacillen in der Hauptsache flüchtige Fettsäuren, die Enterokokken dagegen besonders Milchsäure bilden, welche als pathogenetischer Faktor kaum in Betracht kommt.

a) *Ursache der Aszension der Gärungserreger.* Die Frage, warum der Dünndarm so außerordentlich keimarm ist, muß natürlich hier von höchstem Interesse sein. Es kommen wohl im wesentlichen drei Dinge dabei in Betracht: 1. das Nährsubstrakt, 2. evtl. vorhandene bakterizide Stoffe und 3. die aktuelle Reaktion (Darmwandreaktion + Chymusreaktion). Es ist klar, daß bei rascher Entleerung des Chymus in den Dickdarm der Nährboden für eine Bakterienbesiedelung in den oberen Darmpartien fehlt, die weitere Reinigung besorgt die Saftsekretion der Darmzellen. Schon von diesem Gesichtspunkte aus, den Moro und neuerdings auch hauptsächlich Bessau-Bossert vertreten, ist eine gewisse Armut von Bakterien zu erwarten. Weiterhin will Bogendörfer[2]) neuerdings im Dünndarmsaft lipoidähnliche Stoffe gefunden haben, welche das Bakterienwachstum hemmen. Die Hemmungsstoffe verschwinden bei geschädigter Darmzelle. Es leben hier im gewissen Sinne und in anderer Form die alten Untersuchungen von Rolly und Liebermeister wieder auf, die bereits die bakterientötende Wirkung der lebenden normalen Dünndarmschleimhaut festgestellt haben. Eine Bestätigung bleibt hier aber noch abzuwarten. Adam[3]) speziell vertritt die Ansicht, daß die starke Alkalinität der Schleimhautoberfläche eine wesentliche Bedingung für die Bakterizidie des Dünndarms darstellt. Sehr wichtig für die Kenntnis der Bakterienbesiedelung des Dünndarms aber ist, wie ebenfalls die Morosche Schule nachgewiesen hat, auch die Reaktion des Chymus. Die aktuelle Reaktion des normalerweise in den oberen Partien des Dünndarms sauren Speisebreies nähert sich nämlich allmählich infolge der Produktion des alkalischen Darmsaftes dem Neutralitätspunkt. Nur wenn der Wasserstoffexponent $p_H > 5$, findet bekanntlich B. coli einen geeigneten Nährboden. Dies dürfte aber erst im Jejunum der Fall sein. Beim Brustkind hält diese coligünstige Reaktion nicht lange an. Bereits im Colon descendens säuert die grampositive Flora wieder so stark, daß die Colibakterien abermals verschwinden und dementsprechend in den Faeces nicht mehr gefunden werden.

Die pathologische Bakterienbesiedelung des Dünndarms dürfte dann möglich sein, wenn die geschilderten Schutzmaßnahmen im Darm versagen.

b) *Art der Bakterienbesiedelung.* Über die Art der Bakterienbesiedelung des Dünndarms gehen die Ansichten auseinander. Moro[4]) und seine Schüler sprechen

[1]) Catel: Zur Pathogenese der akuten alimentären Ernährungsstörungen. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 106. S. 145. 1924.

[2]) Bogendörfer, L.: Untersuchungen über Bakterien und Fermente des menschlichen Dünndarms. Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 32, S. 1085. — Bogendörfer, L.: Flora des menschlichen Dünndarms. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 140, S. 257. 1922.

[3]) Adam, A.: Pathologie und Physiologie des Dünndarms. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 38, S. 378 u. 386. 1924.

[4]) Moro, E.: Endogene Infektion und Desinfektion des Säuglingsdarms. Ber. d. intern. Kongr. des „gouttes de lait". Brüssel 1907. — Moro, E.: Weitere Untersuchungen. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 6, S. 550. 1907/08; Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 84, S. 8; Bd. 61, S. 687 u. 870. 1905.

von einer „endogenen Infektion". Bessau[1]) hält diese Bezeichnung für irreführend, da sie eine Durchsetzung der Schleimhaut mit B. coli zur Voraussetzung hat. Scheer[2]) fand bei der Nachprüfung dieser Streitfrage, daß tatsächlich im allgemeinen eine Einwanderung der Bakterien in das Darmepithel *nicht* stattfindet, wenn man von den Fällen absieht, in denen während der Agone Epithelschädigungen auftraten. Ein endgültiges Urteil läßt sich hierüber noch nicht fällen.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die Ansiedelung der Bakterienflora im Dünndarm wohl als ein sekundärer Prozeß aufzufassen ist, der gewisse primäre, funktionelle Schädigungen der Darmschleimhaut zur Voraussetzung hat.

c) *Über die pathologische Bedeutung der Fettsäuren.* Der eigentliche Kernpunkt des Problems, die genaue Erforschung der Wirkung der Gärungsprodukte auf den Darm, ist heute leider noch ungelöst. Die Grundlage für die vorliegenden Untersuchungen bildet die Veröffentlichung von Bokay, die jedoch, wie bereits erwähnt, für die Beurteilung der beim Säugling vorliegenden Verhältnisse nur wenig zu verwerten ist. Bokay injizierte organische Säuren laparotomierten Kaninchen durch die Darmwand und stellte dabei eine verschiedenartige peristaltikbeschleunigende Wirkung fest. Bahrdt und Bamberg[3]) haben in Versuchen am Hunde, in denen sie Fettsäure zusammen mit Milch per os gaben, röntgenologisch eine Beschleunigung der Peristaltik durch Essigsäure gefunden, die höheren Fettsäuren dagegen besitzen eine minder eindeutige Wirkung. Die zur Erzielung eines Effektes nötigen Säuremengen sind nach diesem Autor relativ groß. In einer neueren Mitteilung ferner berichtet Catel[4]) von Tierversuchen, in denen die Essigsäure peristaltikerregend wirkt, durch Milchsäure dieser Erfolg aber nicht erzielt werden kann.

Viel wichtiger natürlich sind die Untersuchungen am Säugling selbst. Notwendig für die Wertung aller derartigen Versuche wäre weiterhin auch die genaue Kenntnis der Wasserstoffzahl der verfütterten Gemische, schon aus dem Grunde, um die Trennung der Anionen- von der Wasserstoffionenwirkung zu ermöglichen. Weiter geführt haben hier die theoretischen Überlegungen, die Adam[5]) angestellt hat. B. coli degeneriert bekanntlich bei $p_H < 6$ und ebenso bei $p_H > 7{,}5$ morphologisch und funktionell. Die starke Colibesiedelung des Dünndarms bei schweren Dyspepsien läßt sich nun offenbar doch nur so erklären, daß dort einigermaßen günstige Wachstumsbedingungen vorliegen und die aktuelle Reaktion zum mindesten das Wachstum nicht sehr beeinträchtigt. Mit anderen Worten, es müßte demnach im Darm bei maximaler Colibesiedelung eine der Eigenwasserstoffzahl (p_H 7) nahe aktuelle Reaktion herrschen. Allerdings wurde auch beim gesunden Säugling die Reaktion sogar des Duodenalsaftes im nüchternen Zustande nahezu neutral gefunden [Schiff, Eliasberg und Mosse[6])].

Überdies konnte Adam zeigen, daß zwischen p_H 4,7 und 8, also innerhalb der pathologisch überhaupt möglichen Grenzen, Säure- und Alkaliwirkung beim gesunden Organismus keinen Einfluß auf die Dünndarmperistaltik und, wie

[1]) Bessau-Bossert: Bakteriologie des Magens und Duodenums. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 89, S. 213. 1918.

[2]) Scheer, Kuet: Endogene Infektion, Würzb. Abhandl. 1924.

[3]) Bahrdt u. Bamberg: Zitiert auf S. 350 ff.

[4]) Catel: Über die Wirkung von Milchsäure und Essigsäure auf den Kaninchendarm. Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 33, S. 1497. — Catel u. v. Graevenitz: Über den Einfluß von flüssigen Fettsäuren usw. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 109, S. 249. 1925.

[5]) Adam, A.: Zur Physiologie und Pathologie des Dünndarms. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 38, S. 378. 1924.

[6]) Schiff, Eliasberg u. Mosse: Zur Pathogenese der Ernährungsstörungen beim Säugling. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 102, S. 277. 1924.

bereits hier erwähnt werden soll, auch auf die Permeabilität wenigstens für Zucker hat. Aus alledem ergibt sich, daß die Bedeutung der H-Ionen für die Peristaltik zweifellos geringer ist, als man bisher annahm. Die Hauptrolle scheinen vielmehr die *Amine* der flüchtigen Fettsäuren zu spielen [Catel und Graevenitz[1])].

Man sieht also, daß gerade in dieser Kernfrage noch keine völlige Klarheit besteht, obschon ein gewisser Fortschritt zu verzeichnen ist. Wenn man ferner immer wieder die therapeutische Wirkung der gärungswidrigen Eiweißmilch als Kronzeugin für die Richtigkeit der schädigenden Wirkung der Gärungssäuren angeführt hat, so sollte man doch bedenken, daß die Eiweißmilch nicht nur die Gärung unterdrückt, sondern offenbar das Coliwachstum im Darm zu hemmen imstande ist. Die Eiweißmilch ist eben nicht nur eine gärungswidrige, sondern im gewissen Sinne auch eine antibakterielle Kost (Adam). Ein klares Urteil über diese Dinge wird man sich schließlich erst dann bilden können, wenn man nicht nur die Gärung, sondern den ganzen Verwendungsstoffwechsel der pathologischen Darmflora berücksichtigt und auch der Biologie der Darmzelle mehr Aufmerksamkeit spendet. Es ist ja durchaus wahrscheinlich, daß die Fettsäurewirkung in verschiedenem Milieu eine mindestens quantitativ verschiedene ist, und dieses Milieu hängt ab von der Art der Nahrung, von der Funktion der Darmzelle und von dem Stoffwechsel der Bakterienflora.

2. *Pathologie der Fäulnis.* Die Möglichkeit einer Schädigung des Organismus durch die Darmfäulnis wurde immer wieder betont, ohne daß aber selbst die Hauptvertreter dieser Lehre, wie Metschnikoff, einen zwingenden Beweis zu geben imstande gewesen wären. Tatsache ist zunächst, daß Nahrungen, welche starke Fäulnis erzeugen, wie etwa Eiweißmilch, bei längerer Darreichung häufig ein Nichtgedeihen des Säuglings zur Folge haben. Bei Zusatz von gärungserzeugenden Stoffen setzt dann oft ein gutes Gedeihen ein. Ob hier bei der intensiven Fäulnis dem Wachstum schädliche Stoffe entstehen, ist noch unbekannt, liegt aber durchaus im Bereich der Möglichkeit (s. unten auch Bessau[2])].

Die Fäulnisvorgänge im Darm sind, wenn man von den ersten Lebenstagen absieht, wo die Colostralmilch als „konzentrierte Eiweißmilch" auch deren fäulnisfördernde Wirkung hat, beim Säugling ein unphysiologischer Zustand. Arteigene Milch bewirkt auch beim saugenden Hund und ebenso beim Kalb fast keine Fäulnis [Bessau-Mohaupt[3])], und es ist interessant, daß, während die Kuhmilch beim Säugling typische Fäulnisvorgänge im Darm hervorruft, beim Erwachsenen, der offenbar infolge der größeren Leistungsfähigkeit seines Verdauungssystems besser auf sie eingestellt ist, recht wenig von Fäulnis festzustellen ist. Die gleiche Nahrung kann also, je nach der funktionellen Beschaffenheit des Magendarmkanals, sehr verschiedene Grade von Fäulnis erzeugen. Andererseits können bei typischen Gärungsdyspepsien die Stühle evtl. nicht sauer, sondern alkalisch reagieren. Die Reaktion wird dann hervorgerufen durch die Fäulnis des eiweißreichen Darmsaftes, der von der gereizten Darmzelle in Menge produziert wird. Biedert[4]) hat aus diesem Grunde seinerzeit auch die pathogenetische Bedeutung der Fäulnis besonders stark betont. Die Ansichten haben sich seitdem gewandelt. So lehnt Bessau die ätiologische Rolle der Darmfäulnis bei der Genese der akuten Ernährungsstörungen ab. Andererseits aber, überzeugt von deren wichtiger Rolle beim Zustandekommen chronischer Ernährungsstörungen, geht er so weit, dem „Gärnährschaden" einen „Faulnähr-

[1]) Catel u. v. Graevenitz: Bemerkungen zu Adams Bericht. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 112, S. 229. 1926.

[2]) Bessau: Pathologie des Milchnährschadens. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 92, S. 14. 1920.

[3]) Bessau-Mohaupt s. Tobler-Bessau, 1914, S. 875.

[4]) Biedert: Kinderernährung im Säuglingsalter. 3. Aufl. Stuttgart 1897.

schaden" gegenüberzustellen. Man könnte diese Verhältnisse in eine gewisse Analogie bringen mit den Seyderhelmschen[1]) Untersuchungen über perniziöse Anämie durch Vergiftung vom Darm aus (s. das folgende Kapitel von Magnus).

Es liegt nahe, ebenso wie bei der Gärung auch bei der Fäulnis die einzelnen Produkte derselben auf ihre pathogenetische Bedeutung hin zu untersuchen. Weder von den aromatischen Abbauprodukten des Eiweißes, wie Indol, Skatol, Phenol usw., noch von den Fäulnisgasen (NH_3, H_2S) konnte eine Schädigung, die für die Klinik irgendwelche Bedeutung hätte, festgestellt werden (s. besonders folgendes Kapitel von Magnus). Versuche wie die von Bokay[2]), welche dem Skatol darmreizende Wirkungen zuschreiben, können schon deswegen nichts beweisen, weil gerade bei der Darmfäulnis, wie auch Bessau[3]) hervorhebt, Reizerscheinungen des Darms vermißt werden. Weitgehende Schlüsse aus Versuchen, welche den Verhältnissen im Säuglingsdarm nicht genau Rechnung tragen, haben sich auf diesem Gebiete immer noch als Fehlschlüsse erwiesen. Auch die Frage der Schädigung durch Bakteriengifte oder Ptomaine ist für die akuten und chronischen Ernährungsstörungen so ungeklärt, daß weiter nicht auf sie eingegangen zu werden braucht (s. Kapitel von Magnus).

Immerhin aber muß man sich vor Augen halten, daß, wie die Untersuchungen von Schiff und Kochmann[4]) gezeigt haben, das Eiweiß auch bei Gegenwart von Zucker angegriffen werden kann. Mögen auch bei der Colibesiedelung des Dünndarms in dyspeptischen Zuständen die Gärungsvorgänge an erster Stelle stehen, die Möglichkeit einer bakteriellen Eiweißspaltung ist deswegen nicht abzuleugnen. In dem Augenblick aber, wo man diese Annahme macht, muß man auch mit einer Modifizierung der Wirkung der Gärungssäuren durch die Eiweißspaltprodukte rechnen, ebenso wie es zu erwarten ist, daß unter verschiedener Wasserstoffzahl und in verschiedenem Milieu die Eiweißspaltprodukte im Darm nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ verschieden sein dürften. Damit enthüllt sich die Schwierigkeit, aber auch zugleich das Fesselnde dieser Fragestellungen, die weiterhin noch dadurch kompliziert werden, daß sich das ganze bereits an einem funktionell geschädigten Darmepithel abspielt, wo kleinste Ausschläge nach der einen oder anderen Seite größere Wirkungen zeigen können. Wir stehen hier vor einem Neuland, das erst der Beackerung harrt. Speziell auf die Frage der Aminbildung soll bei der Intoxikation eingegangen werden.

Zusammenfassung: Von dem Zustandekommen der schweren Ernährungsstörungen und der Rolle der Bakterien dabei kann man sich also, wie wir hier zusammenfassend und teilweise auch ergänzend bemerken wollen, folgendes Bild machen. Durch irgendwelche Noxen wird zunächst eine funktionelle Schädigung des Darmepithels gesetzt. Moro[5]) und seine Schule nimmt dabei auf Grund von Tierversuchen an, daß Zuckerüberfütterung und Hitze (Rietschel) ganz besonders in dieser Hinsicht wirksam seien. Der Ansiedelung von B. coli ist nun der Weg geebnet, es beginnt der bakterielle Abbau von Kohlehydraten und wahrscheinlich auch bis zu einem Grade von Eiweiß. Es besteht gewissermaßen zwischen beiden Prozessen ein labiles Gleichgewicht, welches im Dünndarm allerdings weit zu-

[1]) Seyderhelm, Richard: Pathogenese der perniziösen Anämie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 126; Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 21, S. 361. 1922.

[2]) Bokay: Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Darmbewegungen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 23, S. 209. 1887; Bd. 24, S. 153. 1888.

[3]) Bessau s. Tobler-Bessau: Zitiert auf S. 877 ff.

[4]) Schiff u. Kochmann: Zur Pathogenese der Ernährungsstörungen beim Säugling. Zitiert auf S. 191 ff.

[5]) Moro, E.: Natürliche Schutzkräfte des Säuglingsdarms. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 43, S. 340. 1906.

gunsten der Kohlehydratspaltung verschoben zu sein scheint. Eine Pathologie der Verdauung wird aber keines der beiden Momente unterschätzen dürfen. Die Einwertung der Wirksamkeit der Darmflora wird naturgemäß bei dem einzelnen Fall eine ganz verschiedene sein müssen. Die Resistenz der Darmzellen, der ganze Ernährungs- und Immunitätszustand des Säuglings werden hier ebenso eine Rolle spielen wie das konstitutionelle Element. Schon aus diesem Grunde wird man gut tun, die Bedeutung der Bakterien für die Ernährungsstörungen nicht zu überschätzen, um so mehr als wie auch erst wieder von Bernheim-Karrer[1]) hervorgehoben wurde noch weitere exakte, eine Beurteilung ermöglichende Grundlagen geschaffen werden müssen.

3. *Intoxikation.* Unter Intoxikation versteht man bekanntlich jene schwere Form der Ernährungsstörung welche durch Fieber, Collaps, Bewußtseinsstörung, Gewichtsstürze, weiterhin auch durch Auftreten von Eiweiß und Zucker im Urin und durch Leukocytose charakterisiert ist. Soweit sie durch die Vorgänge im Darm beeinflußt wird, soll sie hier zum Schluß eine kurze Erwähnung finden. Die Mannigfaltigkeit der Symptome zeigt bereits, wie schwer der gesamte Organismus evtl. durch Vorgänge, die im Darm ihre Genese haben — und nur von dieser Form von Intoxikation soll hier die Rede sein — geschädigt werden kann. Speziell als schädliche Spaltprodukte des Eiweißes sieht Moro[2]) Amine, Peptone und Polypeptide an, Bessau dagegen weist auf die wichtige Wirkung der Coliendotoxine hin.

Zunächst muß natürlich die Frage aufgeworfen werden, wie diese ursprünglich lokale Störung plötzlich so allgemeinen Charakter annehmen kann. Es bestehen drei Möglichkeiten:

a) Es findet eine vermehrte Produktion von giftigen Substanzen statt, die durch den Darm resorbiert werden.

b) Die Darmpermeabilität für das in normalen Mengen gebildete Gift ist erhöht.

c) Es werden für den intermediären Stoffwechsel wichtige Bestandteile nicht resorbiert bzw. bei dyspeptischen Störungen dem Darmepithel entrissen und ausgeschwemmt.

ad a). Es liegt in der Natur der Sache, daß alle möglichen Substanzen für das Zustandekommen der Intoxikation beschuldigt wurden. Wenn Finkelstein[3]) noch 1907 schreibt: „Fett und Zucker sind in erster Linie an ihren Erscheinungen schuldig, während das Eiweiß nicht beteiligt und die Bedeutung der Salze fraglich ist", heute aber auf Grund der Tatsache, daß Zucker und enteiweißte Molke kein Fieber, Zucker und unvorbehandelte Molke aber Temperatursteigerung erzeugen, gerade auch dem Eiweiß, wenigstens dem Molkeneiweiß pathogenetische Bedeutung beimißt, so zeigt dies nur, wie schwankend die Ansichten hier sind. Dabei ist immer noch nicht die Frage geklärt, ob überhaupt die Temperaturerhöhung tatsächlich gewissermaßen als Vorbote der Intoxikation aufgefaßt werden darf. Wenigstens dürften dabei nach Ansicht des einen von uns [Rietschel[4])] rein dynamische Verhältnisse (starke Umsatzsteigerung, Wasserverarmung) in erster Linie in Betracht kommen. Möglicherweise wird hier die Prüfung der Leberfunktion, wenn diese erst noch besser ausgebaut ist,

[1]) Bernheim-Karrer, J.: Beitrag zur Coliinfektion des Dünndarms. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 25, S. 6. 1923.

[2]) Moro, E.: Bemerkungen zur Lehre von der Säuglingsernährung. IV. Über die Intoxikation. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 94, S. 217. 1921.

[3]) Finkelstein, H.: Über alimentäre Intoxikation. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 65, S. 263. 1907.

[4]) Rietschel, Hans: Dynamisches Eiweißfieber. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 1, S. 9; ferner Münchn. med. Wochenschr. 1926, Nr. 49. — Rietschel u. Strieck: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 43, S. 106. 1927.

ein entscheidendes Wort mitzusprechen haben. Die ersten Schritte in dieser Richtung sind bereits von Schiff, Eliasberg und Bayer[1]) getan worden. Sie fanden bei der Prüfung der Leberfunktion unter ungenügender Wasserzufuhr folgendes:

1. Ausreichende Wasserzufuhr und Verabreichung von Galle hat eine negative Urobilinogenprobe im Harn zur Folge.

2. *Ungenügende* Wasserverabreichung und Gallezufuhr läßt die Uribilinogenprobe in allen Fällen positiv erscheinen.

Sie schließen daraus, daß bei ungenügender Wasserzufuhr die Leber in ihrer Funktion geschädigt sein muß. Eine systematische Durchführung mehrerer Leberfunktionsprüfungen bei ungenügender Wasserzufuhr am gleichen Kind dürfte vielleicht imstande sein, die Unzulänglichkeit jeder einzelnen Methode etwas auszugleichen.

Um hier kurz auf die schwebenden Fragen einzugehen, muß vor allem hervorgehoben werden, daß das Blut bei der Intoxikation *steril* ist [Bessau, Rosenbaum, Leichtentritt[2])]; es kann sich also — entgegen älteren Untersuchungen — nicht um eine Bakteriämie handeln. Es ist klar, daß man immer und immer wieder Stuhl- und Darminhalt daraufhin untersucht hat, ob toxische Substanzen bei diesem Krankheitsbild vorhanden sind. Ein Beweis hierfür ist bis jetzt nicht erbracht. Filtrierte, stark zersetzte Milch ist im Tierversuch genau so wirkungslos wie Darminhalt [Czerny, Haushalter und Spillmann, Finkelstein, Moro, Salge, Lesage[3])]. Kürzlich haben Schiff und Kochmann[4]) das Problem von neuem bearbeitet, indem sie auf die Aminvergiftungstheorie Moros[5]) zurückgreifen. Dies lag für sie um so näher, als, wie bereits oben erwähnt wurde, gerade durch diese Autoren das enge Ineinandergreifen der Kohlenhydrat- und Eiweißspaltung im Darm durch B. coli wahrscheinlich gemacht werden konnte. Die Amine entstehen dabei entweder durch Decarboxylierung oder durch Reduktion von Aminosäuren.

Die Vergiftung durch Amine ist nach diesen Autoren bei den Ernährungsstörungen des Säuglings nur ein sekundärer Vorgang, der erst dann eintreten kann, wenn die Regulationsvorgänge des intermediären Stoffwechsels versagen. In der neuesten Zeit endlich hat Rominger[6]) gefunden, daß „Brustkinder im allgemeinen keine Aminbildung im Darm zeigen, während dies bei Flaschenkindern die Regel ist". Die Mitwirkung einer Aminvergiftung bei der Toxikose infolge abnormer Darmdurchlässigkeit und Leberinsuffizienz lehnt Rominger[6]) mit der Begründung ab, daß sich bei echter Aminvergiftung auch immer Amine im Harn nachweisen lassen, während bei der Intoxikation die letzteren fehlen. Das letzte Wort in der Frage der Aminvergiftung bei der Toxikose dürfte aber auch durch diese Arbeit noch nicht gesprochen sein.

Zweifellos wird aber auf diesem Gebiete noch manches Interessante herausgeholt werden können, besonders, wenn auch hier etwas mehr der dynamischen und physikalisch-chemischen Anschauungsweise Rechnung getragen wird. Es

---

[1]) Schiff, Eliasberg u. Bayer: Pathogenese der Ernährungsstörung beim Säugling. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 106, S. 263. 1924.

[2]) Bessau, Rosenbaum u. Leichtentritt: Säuglingsintoxikation. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 22, S. 33. 1921.

[3]) Literatur bei Czerny-Keller: Bd. 2, S. 139. 1. Aufl. und Tobler-Bessau: Zitiert auf S. 194.

[4]) Schiff u. Kochmann: Zitiert auf S. 872.

[5]) Moro, E. u. A. Hirsch: Untersuchungen über alimentäres Fieber. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 86, S. 341. 1917; Bd. 88, S. 313. 1918.

[6]) Rominger, Erich: Mitgeteilt auf der 35. Tagung der deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde in Innsbruck 1924. Klin. Wochenschr. Nr. 45, S. 2075. 1924.

wäre zu untersuchen, wie weit diese Amine an den Chymus gebunden und dadurch naturgemäß, wenigstens zeitweilig, unwirksam gemacht werden können. Dabei dürfte wohl auch der Unterschied der aktuellen Reaktion zwischen Chymus und Darmwand eine gewisse Rolle spielen. So hat der eine von uns [Hummel[1])] an einem biogenen Amin (Guanidin) nachweisen können, daß es nicht nur bei alkalischer Reaktion eine stärkere Wirksamkeit entfaltet, sondern daß es zu gleicher Zeit auch in größerer Menge an das adsorbierende Substrat gebunden wird wie im sauren Medium. Systematische Untersuchungen auf diesem Gebiete fehlen noch.

ad b). Die Literatur über die Permeabilität ist eine außerordentlich große. Von vornherein aber müssen für die vorliegenden Fragestellungen die Versuche ausscheiden, wie sie von Arrhenius und Madsen, Flexner, Noguchi, Mayerhofer und Pribram[2]) und vielen anderen an toter Darmwand und anderen kolloidalen Membranen angestellt worden sind. Als allgemeine Regel gilt wohl, daß der Darm des Säuglings den Durchtritt von artfremdem Eiweiß zu verhüten vermag. Diese Fähigkeit ist allerdings eine recht labile, sie muß sich gewissermaßen erst ausbilden. So kommt es, daß gerade junge Säuglinge sich Belastungsproben gegenüber weniger resistent zeigen wie ältere, und daß dann dieser Schutz mehr oder minder versagt. Es ist hier nicht der Ort, auf das interessante Problem der Darmpermeabilität, welches an anderer Stelle besprochen wird, näher einzugehen, es liegt aber auf der Hand, daß bei so schwer darniederliegender Organfunktion wie bei der Intoxikation eine pathologische Permeabilität vorhanden sein muß. Das alimentäre Auftreten von Lactose im Urin des Säuglings spricht für eine solche, deutet aber vielleicht auch zugleich eine gewisse Leberschädigung an. Sehr instruktiv sind die Versuche von Lust[3]), welche zeigen, daß eine pathologische Durchlässigkeit des Darms auch für kolloidale Substanzen, wie heterologes Eiweiß, besteht, und zwar nicht nur bei den schweren akuten Ernährungsstörungen, sondern auch bei den chronischen. Hahn[4]) fand das gleiche für an heterologes Eiweiß gebundenes Antitoxin. Über das Zustandekommen der gesteigerten Durchlässigkeit können wir nur Vermutungen äußern. Spezielle bakterielle Noxen lehnen Bessau und Tobler[5]) ab, glauben aber in den flüchtigen Fettsäuren nicht nur die Causa peccans für die Dyspepsie, sondern auch für die Permeabilitätserhöhung sehen zu dürfen. Neuerdings macht Bessau auch die Exsikkation der Darmwand für die erhöhte Permeabilität verantwortlich. Bedenkt man noch, daß nach Moro die bakteriellen Wucherungen, nach Kleinmann ein erhöhtes Eiweißangebot die Permeabilitätsverhältnisse ändern können, so muß man zugeben, daß wohl eine ganze Reihe von Koeffizienten für die Permeabilitätsänderung anzuschuldigen sind. Man wird die Möglichkeit einer solchen nie von der Hand weisen dürfen, wenn die Funktion des Darmepithels durch irgendwelche Ursachen überhaupt gestört ist. Wir können es jedenfalls heute als erwiesen be-

[1]) Hummel: Studien über Alkalose und Acidose. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 24, S. 553. 1923. — Hummel: Weitere Untersuchungen über die Bedeutung der Wasserstoffionen bei der Guanidinvergiftung. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 102, S. 196. 1924.

[2]) Mayerhofer u. Pribram: Verhalten der Darmwand als osmotische Membran bei akuter und chronischer Enteritis. Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 25, S. 875. — Mayerhofer u. Pribram: Durchlässigkeit der Darmwand für Eiweißkörper, Toxine und Fermente. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 7, S. 247. 1910.

[3]) Lust, F.: Durchlässigkeit des Magendarmkanals für heterologes Eiweiß bei ernährungsgestörten Säuglingen. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 77, S. 243. 1913.

[4]) Hahn, Hans: Durchlässigkeit für an heterologes Eiweiß gebundenes Antitoxin. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 77, S. 405. 1913.

[5]) Bessau u. Tobler s. Tobler-Bessau, 1914, S. 866.

trachten, daß im Zusammenhang mit gesteigerter Funktion der Zelle eine gesteigerte Permeabilität vorhanden ist. Beim Darm des dyspeptischen Kindes speziell darf man wohl aus der gesteigerten Saftsekretion auf einen Zustand erhöhter Inanspruchnahme der Zelltätigkeit und somit auch auf die Möglichkeit einer gesteigerten Permeabilität in manchen Fällen schließen.

Die Hauptfrage nun, ob die erhöhte Permeabilität im Darm eine pathogenetische Bedeutung hat oder nicht, ist umstritten. SCHIFF und seine Mitarbeiter lehnen die Bedeutung der Permeabilitätssteigerung ab mit der Begründung, daß ein gesunder Organismus leicht in der Lage sei, die Entgiftung herbeizuführen. Erst bei Versagen des intermediären Stoffwechsels kommt es zur Katastrophe (s. oben). Auf der anderen Seite wird man aber doch wohl zugeben müssen, daß ein Versagen des intermediären Stoffwechsels um so leichter eintreten wird, eine je größere Belastung er erfährt. Neuerdings wollen ADAM und FROBOESE[1]) anatomische Veränderungen des Darms mit sekundärer Einwanderung von Bakterien für den Intoxikationszustand verantwortlich machen. So interessant die Untersuchungen sind, sie scheinen uns nicht zwingend, und der Einwand, daß sie erst agonal, also in den letzten Tagen oder Stunden vor dem Tode entstanden sind, wird nicht so leicht zu entkräften sein. Postmortale Zerstörungen wollen die Autoren nach ihrer Methode sicher ausschließen.

ad c). Vor allem wäre hier an das Wasser zu denken. Die starke Sekretion des gereizten Darmepithels auf der einen Seite, die rasche, die Rückresorption hemmende Beförderung des wässerigen Chymus durch den Darmtraktus auf der anderen Seite dürfte sowohl eine Entwässerung wie eine Beraubung des Organismus an Salzen darstellen. Es besteht also gewissermaßen eine Exsiccose des Organismus, welcher neuerdings besonders BESSAU[2]), Mc KIM. MARRIOTT[3]) und auch RIETSCHEL (Zeitschr. f. Kinderheilk., Bd. 43) eine ausschlaggebende Bedeutung für die Pathogenese der Intoxikation beimessen. Desgleichen dürfte das Eintreten einer Acidose, für die der Säugling – besonders der junge – eine besondere Neigung besitzt [YLPPÖ[4])], durch den Alkaliverlust erleichtert werden.

Für das Fieber und die nervösen Symptome speziell macht BESSAU die Exsiccose des Gehirns verantwortlich. RIETSCHEL glaubt, daß für das Fieber eine physikalisch-dynamisch bedingte Hyperthermie verantwortlich ist. Wenn SCHIFF[5]) hier auf von FÄRBER[6]) geführte Untersuchungen hinweist, welche keine Abnahme des Wassergehaltes der Gehirnsubstanz bei Intoxikation ergaben, so möchten wir demgegenüber erwähnen, daß zwar der Gesamtwassergehalt der gleiche bleiben kann, die funktionswichtigen Zentren deswegen aber doch eine Wasserarmut aufweisen und dementsprechend pathologische Reaktionen zeigen können. Mit anderen Worten: es ist durch die FÄRBERschen Untersuchungen unseres Erachtens *nicht* bewiesen, daß nicht eine Verschiebung des Wassergehaltes innerhalb des Gehirns selbst und somit doch eine partielle Exsiccose kombiniert mit erhöhtem Wassergehalt

[1]) ADAM, A. u. FROBOESE: Untersuchungen zur Pathologie der Durchfallserkrankungen des Säuglings. I. Mittlg. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 39, S. 267. 1925.

[2]) BESSAU s. BESSAU, ROSENBAUM u. LEICHTENTRITT: Beiträge zur Säuglingsintoxikation, III. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 23, S. 465. 1922.

[3]) Mc KIM. MARRIOTT: Ernährungsstörungen des Säuglingsalters. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 25, S. 426. 1923. — Mc KIM. MARRIOTT: Americ. journ. of dis. of childr. Bd. 20, S. 461. 1920 (hier weitere Literaturangaben).

[4]) YLPPÖ: Neugeborenen-, Hunger- und Intoxikationsacidose. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 14, S. 243. 1916.

[5]) SCHIFF, ER., ELIASBERG und BAYER: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 106, S. 263. 1924.

[6]) FÄRBER, ERNST: Chemische Zusammensetzung des Säuglingsgehirns. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 98, S. 307. 1922.

in anderen Teilen des Gehaltes auftreten kann. Wir möchten hier auch kurz auf die Arbeiten des Psychiaters Reichardt[1]) hinweisen, der diese Verhältnisse im Gehirn von jeher betont hat. Ebenso ist es, wie Rosenbaum[2]) neuerdings hervorhebt, möglich, daß ein Stadium starker Gehirnexsiccation vorangegangen und durch therapeutische Wasserzufuhr wieder beseitigt worden ist. Wissen wir ja doch gerade durch die Untersuchungen dieses Autors, daß das Gehirn, ähnlich wie die Haut, nach starker Exsiccation, mit übermäßiger Wasserspeicherung antworten kann.

Weiter auf diese Dinge einzugehen, verbietet der Zweck der vorliegenden Arbeit, es muß hier vielmehr genügen, gezeigt zu haben, daß die pathologische Ansiedelung von Bakterien im Darm zur Auslösung der Intoxikation wohl beitragen kann, ohne daß die letztere oder auch nur die Dyspepsie eine notwendige Folge derselben unter allen Umständen sein muß. Die Intoxikation insbesondere tritt erst dann ein, wenn die in den intermediären Stoffwechsel eingeschalteten Regulationsmechanismen versagen. Zweifellos aber sind die Bakterien imstande, nach einer durch irgendwelche Noxe erfolgten Schädigung des Darmepithels den circulus vitiosus durch ihre Ansiedelung in sonst keimarmen Gebieten weiterzuführen und somit eine in ihren Einzelheiten allerdings noch umstrittene, deswegen aber nicht minder bedeutungsvolle Rolle in der Pathogenese der oben beschriebenen Ernährungsstörungen zu bilden.

---

[1]) Reichardt, s. Abhandlung in diesem Handbuch: Über Hirnerschütterung und Hirndruck. Ferner: Über Hirnschwellung. Allg. Zeitschr. f. Psychiatrie u. psychisch-gerichtl. Med. Bd. 75. 1919.

[2]) Rosenbaum: Beiträge zur Säuglingsintoxikation. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 28, S. 289. 1925.

Der Einfluß der Mikroorganismen auf die Vorgänge im Verdauungstraktus beim erwachsenen Menschen[1]).

Von

E. Magnus-Alsleben

Würzburg.

Zusammenfassende Darstellungen.

Bergeys: Manuel of Determinative Bacteriology. Baltimore 1923. — Gerhardt, D.: Darmfäulnis. Ergebn. d. Physiol. 1904. — Guggenheim, M.: Biogene Amine. 2. Aufl. Berlin 1924. — Hammarsten, O.: Physiologische Chemie. 10. Aufl. 1923. — Hirsch, P.: Einwirkung von Mikroorganismen auf die Eiweißkörper. Berlin 1918. — Krehl, L. v.: Pathologische Physiologie. 12. Aufl. Leipzig 1923. — Kruse, W.: Allgemeine Mikrobiologie. Leipzig 1910. — Schmidt, A. - v. Noorden: Klinik der Darmkrankheiten. 2. Aufl. Berlin 1921. — Schmidt, A. u. Strasburger: Faeces des Menschen. 4. Aufl. Berlin 1915. — (Die später angeführte ausländische Literatur ist, soweit sie nicht im Original eingesehen werden konnte, aus dem Kongreßzentralbl. f. d. ges. inn. Med. resp. aus den Ber. üb. d. ges. Physiol. u. Pharmakol., Berlin: Julius Springer, entnommen.)

Einleitung.

Ältere Abhandlungen über den vorliegenden Gegenstand bemühten sich vor allem um eine scharfe Abgrenzung der einzelnen Begriffe; man suchte die *Fermentwirkung*, den rein *chemischen Abbau*, die *Gärung*, die *Fäulnis* und die *Verwesung* möglichst genau als selbständige Prozesse zu definieren. Alle diese Begriffsbestimmungen erfahren bekanntlich dauernd Einschränkungen und Änderungen. Die Interessen der modernen Forschungen gehen wohl auch weniger auf möglichst exakte Sonderung dieser einzelnen Gebiete hinaus; sie bestreben sich vielmehr, Parallelen zu finden zwischen den analogen Lebensäußerungen in der Tier- und Pflanzenwelt. Und da enthüllen sich allerorts engere Beziehungen. Ich erinnere nur an die modernen Ergebnisse, nach denen die Stufen, welche die Hefegärung durchläuft, nahe Verwandtschaft zum Zuckerabbau zeigen.

Im vorliegenden Kapitel sollen Fragen über die Definitionen dieser Begriffe nicht näher erörtert werden. Auch in bezug auf die Abgrenzung des zu behandelnden Stoffes scheint es im Augenblicke am zweckmäßigsten, nicht allzu engherzig zu sein, sondern als „*Einfluß* der *Mikroorganismen* auf die *Vorgänge* im *Verdauungstraktus*“ alle diejenigen Vorgänge zusammenzufassen, welche auf Grund unserer heutigen Kenntnisse nicht durch Verdauungsfermente ausgelöst werden. Diese bilden den Gegenstand eines anderen Kapitels des Handbuches. Eine präzise Abgrenzung auch in dieser Richtung ist unmöglich. Man

[1]) Dieses Kapitel behandelt nur die Verhältnisse beim Erwachsenen; über die Vorgänge beim Säugling siehe das vorherige Kapitel von Rietschel und Hummel.

wäre vielleicht versucht, alles als Produkte der Mikroorganismen anzusprechen, was tiefer abgebaut ist, als es die uns bekannten Verdauungsfermente vermögen, d. h. alles, was von Kohlenhydraten unterhalb der Stufe des Zuckers erscheint, und was von den Fetten weiter als bis zum Glycerin und den entsprechenden Fettsäuren abgebaut ist; aber beim Eiweiß können wir eine derartige Grenze gar nicht angeben. Ferner können die tiefen Abbaustufen CO_2, H_2O natürlich genau wie im Stoffwechsel von allen drei Gruppen von Nahrungsstoffen herrühren, die CO_2 außerdem auch noch durch die Einwirkung von Säuren auf die Carbonate der Verdauungssekrete. Ferner müssen wir zugeben, daß die Zellen des Verdauungstraktus vielleicht zu viel mehr Funktionen befähigt sind, als wir bisher nachweisen können; ausschließlich die Spaltung der Cellulose soll ja ein Vorrecht der Mikroorganismen sein. Ferner ist aber die Tätigkeit der Mikroorganismen teilweise genau die gleiche wie die der Fermente. Diese Hinweise mögen genügen, um die Unzulänglichkeit einer genauen Abgrenzung darzutun.

Da die Aufspaltung durch Bakterien in manchen Fällen ebenso verläuft wie die durch Fermente, stellen die Mikroorganismen eine Unterstützung des Verdauungstraktus dar, die wohl gelegentlich von Nutzen sein mag, so z. B., wenn bei einer Pankreasachylie Bakterien mit trypsinähnlichen Eigenschaften sich ansiedeln [v. d. Reis[1])]. Freilich wissen wir nicht, wie groß der eigene Nahrungsbedarf der Bakterien dabei ist, ob also ihre Mithilfe nicht zu „kostspielig" wird. Aber das wird praktisch wohl kaum ins Gewicht fallen. Viel wichtiger ist dagegen der Umstand, daß die Tätigkeit der Bakterien öfters zu anderen Endprodukten oder über andere Zwischenprodukte führt als die der Fermente. Diese Produkte sind teilweise unangreifbar und deshalb nutzlos, wie z. B. Wasserstoff oder Methan, teilweise können sie sogar schädlich sein und werden deshalb bald wieder ausgeschieden, z. B. nach Kuppelung in der Leber, so daß wenigstens unter normalen Verhältnissen weiter kein Schaden angerichtet wird.

Leben ohne Bakterien[2]).

Aus derartigen Erwägungen heraus hat sich den Forschern schon seit langem die Frage aufgedrängt, wie denn der *Verdauungsprozeß* bei *Ausschluß* aller *Mikroorganismen* verläuft und ob das Leben hierbei möglich ist. Höhere Pflanzen, wie z. B. Bohnen, können nach Ducloux nicht keimfrei wachsen. Eine ältere Angabe von Lévin, daß bei Tieren in Polargegenden der Darminhalt bakterienfrei oder wenigstens bakterienarm sei, ist kurz darauf von Scheauveau gelegentlich der Polarexpedition des Fürsten von Monaco im Jahre 1899 nicht bestätigt worden.

Die technischen Schwierigkeiten, welche die experimentelle Durchführung des Problems der bakterienfreien Ernährung erfordert, bedingen es, daß die Zahl der vorliegenden Arbeiten nicht groß ist und daß die Schlüsse, welche die Autoren aus ihren Beobachtungen ziehen, nicht genau übereinstimmen. Aber es läßt sich aus den Untersuchungen von Nuthal und Thierfelder[3]), von Schottelius[4]), Küster[5]) und Cohendy[6]) gemeinsam immerhin folgern, daß

[1]) Reis, v. d.: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 35, S. 296. 1923.

[2]) Literatur bei Küster, in Kolle-Wassermanns Handb. d. pathog. Mikroorganismen, 2. Aufl., Berlin 1913, und Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte Bd. 48. 1914.

[3]) Nuthal u. Thierfelder: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 21. 1895; Bd. 22. 1896; Bd. 23. 1897.

[4]) Schottelius: Arch. f. Hyg. Bd. 42. 1902; Bd. 67. 1908.

[5]) Küster: Kolle-Wassermanns Handb. d. pathog. Mikroorganismen. 2. Aufl. Berlin 1913.

[6]) Cohendy: Ann. de l'inst. Pasteur 1912, S. 106.

die sterile Aufzucht von jungen Tieren (Hühnchen, Meerschweinchen, Ziegen) bis zu einem gewissen Grade möglich ist. Freilich entwickeln sich die keimfrei gehaltenen Tiere (die Ziegen und Meerschweinchen wurden durch Kaiserschnitt zur Welt gebracht) viel schlechter als Kontrolltiere unter normalen Verhältnissen. An Kaltblütern kamen METSCHNIKOFF[1]) (Fische) und MORO[2]) (Knoblauchkröte) zu den gleichen Ergebnissen. Wenn ein solches Resultat unseren Erwartungen auch durchaus entspricht, kann man gegen die Beweiskraft dieser Versuche doch den Einwand nicht unterdrücken, daß die den Tieren gereichte Nahrung unter dem modernen Gesichtspunkte der Vitamine vielleicht nicht als vollwertig anzusehen ist und die mangelnde Entwicklung dadurch erklärt werden könnte.

Die normale Konstanz der Bakterienflora.

Das am meisten fesselnde Problem in bezug auf die Mikroorganismen im Verdauungstraktus bildet die Frage: Wie kommt es, daß bereits vom obersten Duodenum an eine konstante und noch dazu gerade anfangs sehr spärliche Bakterienflora angetroffen wird, während wir doch mit den Ingesta usw. dauernd zahlreiche und allerverschiedenste Bakterien aufnehmen? Da der Magen nicht nur vom Mund her, sondern durch gelegentlichen Rücktritt vom Darminhalt auch von hier aus die mannigfachsten Bakterien zugeführt bekommt, kann man von einer bestimmten physiologischen Bakterienflora des Magens überhaupt nicht reden und eine Einwirkung derselben auf den Mageninhalt kommt bei der normalerweise überaus raschen Entleerung gar nicht in Betracht. Zahllose aufgenommene Bakterien werden offenbar in kurzem abgetötet, und nur bestimmte werden weitergezüchtet.

Es liegt nahe, der *Salzsäure* resp. dem *Pepsin* des Magens eine besondere Rolle bei der *Vernichtung* der aufgenommenen *Bakterien* zuzusprechen. Hierüber ist viel experimentiert und theoretisiert worden. Man hat dabei nicht genügend beachtet, daß ein großer Teil der Ingesta mit der Salzsäure ganz gewiß nicht lange und intensiv genug in Berührung kommt, um auch nur annähernd so beeinflußt zu werden, wie es im Reagenzglase geschieht. Seitdem wir durch die Röntgendurchleuchtungen des Magens uns täglich davon überzeugen, wie außerordentlich rasch beträchtliche Teile des Mageninhaltes in das Duodenum abgeschoben werden, dürfen wir der bactericiden Fähigkeit der Salzsäure nicht allzuviel zutrauen. LÖWENBERG[3]) fand bactericide Wirkung unabhängig vom Salzsäuregehalt. Hiermit stimmen die Befunde der letzten Zeit auch überein, nämlich, daß bei reinen Achylien die Bakterienflora im Darm gar nicht verändert zu sein pflegt. v. D. REIS[4]) fand, daß Fleischstückchen, die mit Prodigiosus oder Staphylococcus aureus infiziert waren, im achylischen Magen ebenso keimarm wurden wie bei normaler Magensäure. Neuerdings hat man auch dem Speichel eine maßgebende Rolle zuerkennen wollen [KOPELOFF[5])]. Eine *Einwirkung* der *Mikroorganismen* des *Magens* kommt wohl nur dann in Betracht, wenn durch *Stauung* des Mageninhaltes gewisse Arten abnorm wuchern und wenn genügend Zeit für ihre Betätigung vorhanden ist. Das Fehlen von solchen Stauungen, mit anderen Worten, also der normale rasche Weitertransport, ist beim Verdauungskanal ebenso wie bei allen anderen entsprechenden Hohl-

[1]) METSCHNIKOFF: Ann. de l'inst. Pasteur 1901, S. 603.
[2]) MORO: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 62, S. 467.
[3]) LÖWENBERG: Klin. Wochenschr. Nr. 40, S. 1868. 1926.
[4]) REIS, v. D.: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 27, S. 353. 1921.
[5]) KOPELOFF: Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 19, S. 110. 1921; Journ. of infect. dis. Bd. 30, S. 613. 1922.

organen (Gallenblase, Harnblase, Nierenbecken, auch bei der Lunge usw.) der sicherste Schutz gegen abnorme bakterielle Prozesse. Als weiteres hemmendes Moment kommt im Darm die Flüssigkeitsresorption, d. h. die *Eindickung* der Ingesta in Betracht. (Die Wirkung von Adstringentien beruht vielleicht vorzugsweise auch auf der Beschränkung der Sekretion.) Freilich erklärt keines dieser Momente allein in befriedigender Weise das Absterben der vielen Bakterienarten, welche der Organismus als überflüssig resp. als schädlich empfindet. Die hierauf gerichteten Untersuchungen haben ziemlich übereinstimmend zunächst zu dem negativen Resultate geführt, daß den Verdauungssekreten des Darmkanals keine wachstumshemmenden Eigenschaften zukommen; bald sind sie indifferent, bald sogar fördernd, z. B. die Galle auf manche Bakterien. Ein besonderer Einfluß der Reaktion des Darminhaltes auf das Bakterienwachstum, der früher nicht angenommen wurde, wird freilich neuerdings nachdrücklichst betont. Daß experimentell eingeführte Bakterien auch im Darm rasch zugrunde gehen, ist wiederholt beobachtet worden. Das hat vor langem schon Bienstock[1]) für den Tetanus und für anaerobe Fäulniskeime in Selbstversuchen und Schütz[2]) für den Vibrio Metschnikoff und den Pyocyaneus gezeigt. Die neueren Autoren sprechen der Darmschleimhaut unabhängig von ihren Sekreten bakterientötende Fähigkeiten zu. So nehmen Rolly und Liebermeister[3]) an, daß „lebende normale Darmwand eine gewisse Rolle bei der Abtötung der Bakterien spiele". In ihren Versuchen konnte eine künstlich geschädigte Darmschleimhaut die gleichen bakterienhemmenden Wirkungen nicht ausüben. Soli[4]) spricht die Bactericidie als eine vitale Epithelwirkung an; er fand, daß dieselbe bei ischämischen Nekrosen verlorengeht. Mitschell und Levis[5]) fanden beim Meerschweinchen auch eine Abhängigkeit der Bactericidie des Darmes von der Ernährung; bei reiner Haferkost war sie geringer als bei Heu, Brot und Gemüsefutter. Amerikanische Autoren [Eiskamp und Park[6])] sprechen vom „antibakteriellen Mechanismus" der Schleimhaut. Neueste Untersuchungen über diesen Gegenstand von Bogendörfer[7]) berichten, daß sich in der Schleimhaut bakterienhemmende thermolabile Stoffe von Lipoidcharakter, sog. *Bakteriostanine*, finden. Radel[8]) konnte diesen Angaben freilich nicht in allem beipflichten.

Eine viel diskutierte Rolle spielt die Frage des sog. *Antagonismus* der *Bakterien*, d. h. ob und wieweit bestimmte Bakterien durch reichliche Wucherungen von anderen geschädigt werden können. Die wichtigen therapeutischen Gesichtspunkte, die sich hieraus ergeben würden, liegen auf der Hand. Diese Anschauung hatte bekanntlich in Metschnikoff einen warmen Befürworter gefunden. Seine Lehre, daß bestimmte Milchsäurebacillen andere schädliche Darmmikroben überwuchern und dadurch lebensverlängernd wirken, ist durch volkstümliche Verbreitung beinahe mißbraucht worden. Nachdem eine derartige Annahme lange Zeit weniger Anhänger gefunden hatte, scheint sie neuerdings eine gewisse Bestätigung gefunden zu haben dadurch, daß Acidophiluskeime andere Bacillen überwuchern sollen (moderne Therapie mit Acidophilus-

[1]) Bienstock: Arch. f. Hyg. Bd. 36 u. 39.

[2]) Schütz: Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 33, S. 1683; Berlin. klin. Wochenschr. 1900, Nr. 25.

[3]) Rolly u. Liebermeister: Arch. f. klin. Med. Bd. 83, S. 413. 1905.

[4]) Soli: Pediatria Bd. 29, S. 97. 1921.

[5]) Mitschell u. Levis: Americ. journ. of dis. of childr. Bd. 21, S. 129. 1921.

[6]) Eiskamp u. Park: Journ. of infect. dis. Bd. 28, S. 67. 1921.

[7]) Bogendörfer: Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1924, S. 252; Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 41, S. 637. 1924.

[8]) Radel: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 48, S. 658. 1926.

milch[1])]. Wahrscheinlich liegt die Ursache des Zugrundegehens der überflüssigen Bakterien nicht in einer einzelnen bestimmten Noxe, sondern in dem Zusammenwirken der obenerwähnten verschiedenen Kräfte, der raschen Weiterbeförderung des Inhaltes, seiner Wasserverarmung, rechtzeitigen Reaktionsänderungen, Hemmung durch eigene Stoffwechselprodukte sowie evtl. Fähigkeiten der Darmwand. Den obenerwähnten Antagonismus gegenüber anderen Bakterien wird man sich am zwanglosesten wohl als eine schädigende Reaktionsänderung durch produzierte Säuren oder (synthetisch gebildetes) Alkali vorstellen. Das fein abgestufte Ineinandergreifen dieser Momente mag dann die normale Konstanz der Bakterienflora gewährleisten. Die chemische Zusammensetzung der Nahrung, ihre Resorption, die Sekretion, die Motilität usw. haben sicher mitbestimmende Einflüsse. Die normale Motilität bleibt freilich die wichtigste Vorbedingung. Wenn sie gestört ist, treten abnorme Eiweißzersetzungen auf, selbst unter Bedingungen, welche ihr sonst entgegenwirken [Dragstädt[2])]. Ob und wie der d'Herellesche Bakteriophage mitwirkt, ist noch unbekannt, und die große Rolle, welche v. Noorden[3]) ihm zuspricht, scheint noch nicht genügend gestützt. Doerr[4]), Prausnitz und v. d. Reis[5]) fanden keine Anhaltspunkte dafür.

Einwirkung der Bakterien im allgemeinen.

Eine Einwirkung der Mikroorganismen in dem Sinne, daß die Verarbeitung und infolge davon die Resorption der Ingesta in maßgebender Weise durch sie beeinflußt wird, ist für physiologische Verhältnisse nicht anzunehmen. Wenn auch gerade die neueren Forschungen lehren, daß bestimmte Bakterien an den verschiedensten Stellen des Abbaues mit eingreifen können, so ist ihre Rolle sicher nur geringfügig. Höchstens die Menge und die Art der gebildeten Gase mag von ihnen abhängen, wenn z. B. einige Kohlenhydrate durch Vergärung der Resorption vorzeitig entzogen werden. Für die Pathologie ist die Frage schwieriger zu beantworten. Zahlreiche Versuche, gewisse Allgemeinerkrankungen (z. B. chronische Arthritiden) von bakteriellen Darmprozessen abzuleiten, sind bisher gescheitert. Zum Teil handelt es sich hier um vage Vorstellungen. Die früher gelegentlich gemachte Annahme, daß die Acetonkörper beim Diabetiker im Darme entstehen, ist auf keinen Fall aufrecht zu erhalten, wenn auch gerade in neuester Zeit gelegentlich acetonbildende Bacillen im Darminhalt gefunden wurden[6]). Die Möglichkeit der Abspaltung von giftigen Produkten durch Bakterientätigkeit wird später noch besprochen werden.

Eine gewichtige Rolle spielen Mikroorganismen bei derjenigen großen Gruppe von sicher ganz divergenten Krankheitsbildern, welche immer noch unter dem Namen der *Darmkatarrhe* zusammengefaßt werden. Wenn die Bakterien auch nicht in jedem Falle die primäre Noxe darstellen, wie man sich das früher für

[1]) Zahlreiche amerikanische und englische Arbeiten, z. B. Kash, Shork u. Croll: Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 20, S. 45. 1922. — Pope: New York med. journ. a. med. record. Bd. 116, S. 654. 1922. — Bass: Ann. of clin. med. Bd. 1, S. 25. 1922. — Gompertz u. Vorhaus: Ann. of clin. med. Bd. 1, S. 33. 1922. — Eggston u. Norman: New York med. journ. Bd. 115, S. 683. 1922.

[2]) Dragstädt: Journ. of laborat. a. clin. med. Bd. 8, S. 190. 1922.

[3]) v. Noorden: Klinik der Darmkrankheiten. Berlin 1921.

[4]) Doerr: Schweiz. med. Wochenschr. 1923, Nr. 53, S. 1009.

[5]) Prausnitz und v. d. Reis: Deutsch. med. Wochenschr. Nr. 8, S. 304. 1925.

[6]) Arzberger, Petersen u. Fred: Journ. of biol. chem. 1920, Nr. 2, S. 465. — Berthelot u. St. Danysz-Michel: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 174, S. 1303. 1922. — Renshaw u. Fairbrother: Brit. med. journ. 1922, Nr. 3200, S. 674.

die infektiösen Darmkatarrhe vorgestellt hat, so ist doch sicher, daß eine Änderung des Darminhaltes (vielleicht durch primäre alimentäre Einflüsse) das Wachstum bestimmter Arten einseitig begünstigen kann, und daß deren Tätigkeit dann den weiteren Ablauf in pathologische Bahnen lenkt. Etwas abweichend hat sich kürzlich Stransky[1]) ausgedrückt; er will in der Bakterienbesiedelung des Darmes die Folge einer Allgemeinstörung, nicht die Ursache der Darmkrankheit sehen. Alle diese Dinge spielen in der Pathologie des Säuglings, bei welchem durch konstantere und einförmigere Ernährung alle diese Verhältnisse viel klarer und übersichtlicher liegen als beim Erwachsenen, eine große Rolle. Sie sind hier schon viel weiter durchstudiert und sollen in einem besonderen Kapitel dieses Bandes dieses Handbuches besprochen werden (Rietschel und Hummel, S. 1001).

Bakterien im Magen.

Von einer Einwirkung der Mikroorganismen auf die Vorgänge im Magen kann man höchstens bei der Wucherung der *Milchsäurebacillen* im carcinomatösen Magen reden. Die langen Milchsäurebacillen (sog. Typus Boas-Oppler) finden sich in einzelnen Exemplaren wohl normalerweise im ganzen Verdauungstraktus und bilden hier und da auch geringe Mengen freier Fettsäure. Zur Produktion der Milchsäure, die ihnen ihre große klinische Bedeutung für die Diagnose des Magencarcinoms verschafft hat, sind sie erst fähig unter Bedingungen, wie sie sich praktisch nur bei Magencarcinom verwirklicht finden, nämlich Fehlen oder wenigstens starke Verminderung der Salzsäure, Stagnation des Inhaltes und vor allem reichliche Anwesenheit von löslichen koagulablen Eiweißkörpern, den Produkten der Autolyse des Carcinoms. In einem Medium ohne genügend koagulables Eiweiß produzieren die langen Bacillen wohl viel flüchtige Fettsäuren, aber nur Spuren von Milchsäure (Sick[2])]. Mendel und Engel[3]) nehmen dagegen an, daß nicht die Milchsäurebacillen, sondern ein von den Carcinomzellen stammendes Ferment die Milchsäure bildet, und zwar durch Abbau des Traubenzuckers. Im Gegensatz zu den Milchsäurebacillen, welche ohne Salzsäure wirken, sei an die Hefegärung bei stark sauerer Reaktion erinnert, durch welche geringe Mengen von Säuren entstehen können. Ihr Vorkommen mag an der Grenze zwischen Normalem und Pathologischem stehen.

Änderungen der Magenacidität ohne sonstige organische Erkrankung sollen die Bakterienflora in qualitativer Hinsicht nicht nennenswert beeinflussen; bei Hyperacidität soll sie freilich etwas spärlicher, bei Hypacidität und Achylie etwas üppiger sein. Bei den Achylien der perniziösen Anämie dagegen wurden wesentliche Verschiebungen gefunden, und zwar in dem Sinne, daß Bakterien aus tieferen Darmabschnitten in höhere, ja sogar in den Magen emporwanderten [v. d. Reis[4]), Bogendörfer[5]), Rauhe[6]), Löwenberg[7])]. Näheres weiter unten.

Bakterien im Darm.

Von einer genaueren Besprechung der normalen Darmflora soll hier Abstand genommen werden. Die moderne Methode mit den Darmpatronen [Ganter

[1]) Stransky: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 27, S. 388. 1924.
[2]) Sick: Arch. f. klin. Med. Bd. 86, S. 370. 1906.
[3]) Mendel u. Engel: Klin. Wochenschr. 1925. S. 119.
[4]) Reis, v. d.: Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 19, S. 950; Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 35, S. 296. 1923.
[5]) Bogendörfer: Arch. f. klin. Med. Bd. 140, S. 257. 1922.
[6]) Rauhe: Arch. f. klin. Med. Bd. 143, S. 141. 1923.
[7]) Löwenberg: Klin. Wochenschr. Nr. 40, S. 1868. 1926.

und v. d. Reis[1])], mit deren Hilfe man an jeder beliebigen Stelle des Darmes beim Lebenden Inhalt entnehmen kann, wird sicher noch vieles klären, besonders über die Frage, was als obligat und was als zufällig anzusehen ist und was in pathologischen Zuständen Bedeutung hat. Es sei nur kurz darauf hingewiesen, daß die frühere Lehre von der Bakterienfreiheit des gesunden Dünndarms, die neuerdings Olivet[2]) wieder betont, nicht von allen geteilt wird. Auch der Dünndarm des Gesunden hat nach den obigen Autoren [s. auch v. d. Reis[3]), Bogendörfer[4]) und Goldmann[5])] eine obligate Flora mit gesetzmäßiger Verteilung; dieselbe besteht im mittleren Dünndarm aus gramnegativen Milchsäurekeimen, den Kollektivarten Streptokokkus und Bacillus lacticus angehörend, und im unteren Dünndarm aus Coli-Aerogeneskeimen. Die relative Keimarmut des oberen und mittleren Dünndarmteiles, die doch die Hauptorte der Resorption darstellen, spricht entschieden dafür, daß den Bakterien beim physiologischen Abbau der Nahrung keine wesentliche Rolle zukommt. Im unteren Teile des Dünndarms wird die Bakterienflora reichlicher und mannigfacher. Die Milchsäurestäbchen nehmen ab, Coli- und verwandte Bakterien nehmen zu; an Stelle der Kohlenhydratgärung tritt damit mehr Eiweißspaltung, freilich nicht ausschließlich, denn die Colibacillen vermögen je nach Zuckergehalt und aktueller Reaktion sowohl Kohlenhydrate als auch Eiweiß anzugreifen. Im untersten Ileum überwiegen die Gramnegativen, die oben fast fehlen. [Watson[6]) fand übrigens in den Faeces bei Anwendung eines neuen, milchhaltigen Nährbodens wesentlich mehr grampositive Kokken, als bisher gefunden wurden, nämlich ca. 50% gegenüber 5%, wie die bisherigen Angaben meist lauteten.] Im Coecum finden sich neben den Kohlenhydratvergärern noch Clostridien und Schwefelwasserstoffbildner. Reine Hyper- und Hypoaciditäten des Magensaftes haben, wie oben erwähnt, keinen wesentlichen Einfluß auf die Darmflora. Änderungen der Kostform können bis zu einem gewissen Grade die Flora beeinflussen (d. h. unter sonst normalen Verhältnissen). Bei jeder Passagestörung des Darmes gewinnt sofort abnorme Eiweißfäulnis die Überhand, selbst unter Bedingungen, welche ihr sonst entgegenwirken. Über bakteriologische Befunde bei Magen- und Duodenalerkrankungen siehe Olivet[7]), Bitter und Löhr[8]), sowie Kuttner und Löwenberg[9]).

Bakterientätigkeit im Darm.

In der folgenden Besprechung sollen weniger die bakteriologischen Gesichtspunkte als vielmehr die biochemischen betont werden. Die Frage soll nicht lauten, was die einzelnen bisher isolierten Darmbakterien leisten, sondern *an welchen Stellen* des *Darmchemismus* überhaupt *Bakterien eingreifen*. Wir werden sehen, daß sie am Abbau aller Gruppen von Nahrungsmitteln mitwirken: sie desamidieren, reduzieren, decarboxylieren usw.; sie bewirken Reaktionsänderungen, indem sie durch Spaltungen Säuren und durch Synthesen Alkali

[1]) Ganter u. v. d. Reis: Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 9, S. 1.
[2]) Olivet: Klin. Wochenschr. Nr. 8, S. 307. 1926.
[3]) Reis, v. d.: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 34, S. 365. 1923.
[4]) Bogendörfer: Dtsch. med. Wochenschr. 1924, S. 1085.
[5]) Goldmann: Journ. of infect. dis. Bd. 34, S. 459. 1924.
[6]) Watson: Lancet Bd. 203, S. 127. 1922.
[7]) Olivet: Klin. Wochenschr. Nr. 8, S. 307. 1926.
[8]) Bitter u. Löhr: Arch. f. klin. Chir. Bd. 139, S. 64. 1926.
[9]) Kuttner u. Löwenberg: Med. Klinik Nr. 37, S. 1398. 1926.

bilden. Eine viel untersuchte Rolle stellt ihre Indolbildung dar. Ihre Betätigung beim Aufbau des Cholesterins und vielleicht bei der Bildung von Vitaminen ist noch weniger gesichert.

Bakterientätigkeit beim Kohlenhydratabbau.

Die am längsten gekannte Rolle spielen die Mikroorganismen gegenüber den Kohlenhydraten. Die Zersetzung der Glykose, der Fructose, Galaktose und Mannose ist durch die verschiedensten Bakterien (B. coli, B. lactis aerogenes, pentoaceticus, prodigiosus, Granulobacter, butyricus usw.) und durch Hefen beobachtet. Die dabei entstehenden mannigfachen Produkte (Milchsäure, Essigsäure, Ameisensäure, verschiedene Alkohole mit ihren entsprechenden Oxydationsprodukten, CO_2, H, CH_4) differieren etwas, je nach der Art der einwirkenden Mikroorganismen. Grey[1]) hat die Spaltung der Glucose durch B. coli genauer studiert; er nimmt an, daß der Alkohol hierbei auch durch Reduktion von Acetaldehyd mit Hilfe von H in statu nascendi entsteht. Von sonstigen Zuckerarten ist die Vergärung von Pentosen durch den Lactobacillus pentoaceticus [Fred, Peterson und Anderson[2])], die der Xylosen durch verschiedene Bakterien der Aerogenes und Paratyphusgruppe [Fred und Peterson[3])] und durch den Lactobacillus pentoaceticus sowie verschiedener Polysaccharide, besonders Stärke durch den Aerogenes festgestellt [Layburn[4]), Epstein[5])]. Von Disacchariden wird Maltose am leichtesten vergoren. Milchzucker etwas schwerer; beim Rohrzucker ist die Vergärbarkeit noch geringer, aber immerhin noch vorhanden. Glykoside galten bisher als unangreifbar. In jüngster Zeit berichtet freilich Weintraud[6]), daß viele Coliarten β-Methylglykosid zersetzen; α-Methylglykosid ist schwerer angreifbar. (Der Abbau der Zellulose durch Mikroorganismen wird bei den Pflanzenfressern, wo er eine viel größere Rolle spielt, behandelt werden. Scheunert.)

Die hier erwähnten Vergärungen entziehen die Zucker ihrer normalen Verwertung. Die freiwerdende Wärme wird von den Mikroorganismen teilweise zum eigenen Bedarf verwandt, teilweise bilden sich Körper, die für den Organismus wertlos sind, wie CO_2, H und CH_4. Die Art der Aufspaltung ist vom kalorischen Standpunkt aus ungünstig. Wenn z. B. Hexosen in 2 Moleküle Milchsäure zerlegt werden, so werden von der totalen Brennwärme des Zuckers nur ca. 3% frei; ähnlich ungünstig ist es, wenn Buttersäurebacillen den Zucker in Buttersäure, CO_2 und H zerlegen. Andere Produkte, wie z. B. Essigsäure, können, falls sie resorbiert werden, sogar die Wärmeproduktion erhöhen. Alle diese Prozesse sind wahrscheinlich aber von so geringem Ausmaße, daß der ungünstigen Ausnutzung praktisch keine Bedeutung zukommt. Von hohem theoretischen Interesse ist es aber, daß neuerdings *Brenztraubensäure* und *Acetaldehyd* als Spaltprodukte von Bakterien und von Hefen gefunden worden sind. Diese beiden Körper nehmen in der Lehre vom intermediären Stoffwechsel jetzt bekanntlich eine zentrale Stellung ein; sie gelten ja als die Stufen, über welche hinweg eine Umbildung des Eiweißes, der Fette und der Kohlenhydrate ineinander angenommen wird. Der Befund von Acetaldehyd und Brenztraubensäure

[1]) Grey: Proc. of the roy. soc. of London, Ser. B, Bd. 91, Nr. B 640, S. 294. 1920.
[2]) Fred, Peterson u. Anderson: Journ. of biol. chem. Bd. 48, Nr. 2, S. 385. 1912.
[3]) Fred u. Peterson: Journ. of infect. dis. Bd. 27, Nr. 6, S. 539. 1920.
[4]) Layburn: Journ. of infect. dis. Bd. 26, Nr. 5, S. 418. 1920.
[5]) Epstein: Bull. de la soc. de Genève, Ser. 2, Bd. 11, S. 191.
[6]) Weintraub: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 91, S. 273. 1924.

ist also insofern von Bedeutung, als er darauf hinweist, daß diese Umwandlungen nicht nur im Stoffwechsel durch Zellen, sondern auch im Darmkanal durch Mikroorganismen möglich sind.

Bakterientätigkeit beim Fettabbau.

Die Einwirkung der Mikroorganismen auf die Fette, die sog. Gärung der Fette, spielt eine geringe Rolle. Die Bakterien spalten die Fette genau wie die Fermente in Fettsäuren und Glycerin. Es kann dann ein Gemenge der verschiedensten Säuren (Bernsteinsäure, Capronsäure, Buttersäure, Essigsäure, Milchsäure). Alkohole sowie CO_2 und H_2O entstehen. Daneben spalten die Bakterien aber auch die höheren Fettsäuren; besonders werden die Kalkseifen derselben zerlegt, was als Folge von Fermenttätigkeit nicht vorkommt. Diese Prozesse gelten als die Ursache des besonderen Geruches der Fettstühle, wenn infolge Fehlens des Pankreassekretes der Fettgehalt der Faeces und damit die Intensität dieser Prozesse steigt. Es wäre denkbar, daß eine besonders starke bakterielle Fettgärung in einem Falle von Pankreaserkrankung das Fehlen des fettspaltenden Pankreasfermentes verdeckt. Welche Arten der Bakterien die Fette spalten, ist noch nicht genau bekannt.

Schiff und Kochmann[1]) sowie Michaelis[2]) konnten in einigen von ihnen untersuchten Colistämmen keine fettspaltenden Fermente finden.

Bakterien beim Eiweißabbau.

Die Spaltung des Eiweißes durch Mikroorganismen stellt zur Zeit ein sehr aktuelles Kapitel dar. Die verschiedensten Bakterien und vor allem Bakteriengemische spalten das Eiweißmolekül genau wie die Verdauungsfermente in ihre Aminosäuren. An diesen vermögen aber nun die Bakterien eine Reihe von Spaltungen vorzunehmen, welche die Fermente teilweise nicht leisten. Bienstock[3]) hat schon vor Jahren den B. putrificus isoliert, welcher als Eiweißspalter eine hervorragende Rolle spielt. Der Putrificus soll selbständig natives Eiweiß bis zu niederen Fettsäuren (Baldrian-, Capron-, Buttersäuren) zerlegen. Daneben beteiligen sich noch andere zahlreiche Bakterien. Neben der *Desamidierung* sind die Bakterien befähigt zur *Decarboxylierung* und zur *Alkoholbildung* [die sog. alkoholische Gärung der Aminosäuren von F. Ehrlich[4]), wobei ein um 1 C-Atom ärmerer primärer Alkohol entsteht]. Guggenheim erläutert in seinen „Biogenen Aminen" an der Hand des Leucins die verschiedenen Stufen, zu denen eine Aminosäure durch Bakterientätigkeit umgewandelt werden kann, folgendermaßen: Durch hydrolytische Desamidierung wird aus dem Leucin die Leucinsäure, durch reduktive Desamidierung die Isocapronsäure, durch Decarboxylierung das Isoamylamin; wenn Decarboxylierung und hydrolytische Desamidierung gleichzeitig wirken, entsteht Isoamylalkohol. Wenn nach reduktiver Desamidierung und Decarboxylierung nachträglich noch Oxydation stattfindet, entsteht die Isovaleriansäure. Diese Umwandlungen sind beim Leucin keineswegs sämtlich gefunden, und diese Beispiele sollen nur die bisher als möglich nachgewiesenen Prozesse erläutern.

Am interessantesten ist die *Decarboxylierung*, weil hier durch einen chemisch ganz einfachen Vorgang, eine CO_2-Abspaltung, aus physiologisch und pharma-

[1]) Schiff u. Kochmann: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 99, 3. Folge; Bd. 49, S. 181. 1922.
[2]) Michaelis: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 36, S. 449. 1923.
[3]) Bienstock: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 8, S. 1. 1884.
[4]) Ehrlich, F.: Biochem. Zeitschr. Bd. 18, S. 391. 1909.

kologisch indifferenten Verbindungen gelegentlich sehr wirksame Körper entstehen können. Als Beispiele seien die Bildung des Putrescins und Cadaverins aus dem Ornithin und Lysin (Ellinger), des Histamins aus dem Histidin (Ackermann), des Tyramins aus dem Tyrosin und des Tryptamins aus dem Tryptophan erwähnt. Welche der möglichen Prozesse vor sich gehen, ist manchmal eine Frage des Milieus. So kann der Proteus, der Coli und der Subtilis, wenn durch gleichzeitige Kohlenhydratvergärung die Reaktion sauer wird, eine Decarboxylierung und Aminbildung bewirken, während bei schwach alkalischer Reaktion die Aminosäuren in die Oxysäuren übergehen (z. B. Tryptophan in Indolmilchsäure, F. Ehrlich). Interessante Beispiele für die Abhängigkeit der entstehenden Produkte von dem verwendeten Nährboden bringt Hirai[1]). Eingehende Untersuchungen über Decarboxylierung berichten Hanke und Koessler[2]). Sie fanden gewisse Colistämme, welche Tyrosin in Tyramin umwandeln, andere, die Histidin in Histamin überführten, und wieder andere, die überhaupt nicht decarboxylierten. Die Autoren wollen in der Aminbildung eine Art von Schutzvorrichtung gegen einen Überschuß von H-Ionen erblicken. Ohne Säurbildung resp. in einem gepufferten Nährboden verwandelten diejenigen Coliarten, die sonst Tyramin bildeten, das Tyrosin in Phenol. Auch bei der Bildung der Hormone spielt die Decarboxylierung sicher eine ausschlaggebende Rolle, wenn freilich daneben noch Umbau und Synthese erforderlich sind (Spiro[3])]. Erwähnt sei noch, daß für die Decarboxylierung außer der einfachen CO_2-Abspaltung noch eine andere Möglichkeit besteht, nämlich die Abspaltung von Ameisensäure nach vorheriger Reduktion (Hirsch). Der Befund von Ameisensäure unter den Zersetzungsprodukten ließe sich jedenfalls für diese Annahme ins Feld führen.

Als besonders wichtiges und viel studiertes Beispiel aus obigem Schema seien speziell erwähnt der *Abbau* des *Tryptophans* und des *Tyrosins*, die bakterielle Indolbildung aus dem Tryptophankern des Eiweißes und die Phenol- und Kresolbildung aus dem Tyrosin. Man pflegt zu unterscheiden: indolpositive und indolnegative Bakterien. Tatsächlich greifen alle eiweißspaltenden Bakterien das Tryptophan an [Fiebert[4])]. Der Unterschied ist folgender: Die indolnegativen Bakterien spalten nur das α-C-Atom mit der Amidogruppe ab und bilden Indolessigsäure, welche mit Salkowskis Nitritreaktion als rot nachgewiesen wird, aber nicht Ehrlichs Aldehydreaktion gibt. Die sog. indolpositiven Bakterien vermögen im Anschluß an diese Stufe dann weiter aus der Indolessigsäure das Indol frei zu machen, welches Ehrlichs Reaktion gibt. Als Zwischenstufe tritt hierbei das Skatol auf, welches neben dem Indol schon seit langem als Produkt der Eiweißfäulnis bekannt ist. Der chemische Unterschied der indolpositiven und indolnegativen Bakterien besteht also darin, daß die indolpositiven Bakterien auch das β-C-Atom des Tryptophans angreifen und damit den ganzen Alaninrest abspalten. Die indolpositiven Bakterien werden zu indolnegativen, wenn ihnen eine andere (offenbar bequemere) Kohlenstoffquelle zur Verfügung steht, z. B. Traubenzucker; nach Verbrauch desselben werden sie wieder indolpositiv. Andere Autoren [Arnbeck[5])] deuten die Hemmung der Indolbildung durch Zucker durch die Annahme, daß die aus dem Zucker frei werdenden Säuren die Bakterien lähmen [s. auch Perin[6])]. Weitere Einzelheiten, z. B. über die

[1]) Hirai: Biochem. Zeitschr. Bd. 114, S. 71. 1921.
[2]) Hanke u. Koessler: Journ. of biol. chem. Bd. 59, S. 835, 855 u. 867. 1924.
[3]) Spiro: Arch. néerland. de physiol. de l'homme et des anim. Bd. 7, S. 227. 1922.
[4]) Fiebert: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig., Bd. 87, S. 254. 1921.
[5]) Arnbeck: Biochem. Zeitschr. Bd. 132, S. 457. 1922.
[6]) Perin: Arch. di patol. e clin. med. Bd. 1, S. 279. 1922.

einzelnen Fraktionen des N, siehe bei Norton und Sawyer[1]). Raistrick und Clark[2]) sowie Sasaki und Osuka[3]) fanden, daß Proteusbakterien aus l-Tryptophan hauptsächlich Oxysäuren bilden, wenn Glycerin und ein Phosphatgemisch dabei ist, daß dagegen mehr Amine entstehen, wenn Milchzucker und keine Puffersubstanzen anwesend sind. Als Gegenstück zu dem Tryptophanabbau soll auch eine *Tryptophansynthese* durch B. coli (und auch durch den Friedländer-Bacillus), und zwar aus offenen Ketten, nämlich aus Ammoniumlactat und aus asparaginsaurem Natrium, vorkommen [Logie[4])].

Wie Indol und Skatol aus dem Tryptophan, so sind das Phenol und Kresol als Fäulnisprodukte des Tyrosins schon seit langem bekannt. Durch Desamidierung entsteht erst β-Oxyphenylpropionsäure, aus dieser β-Oxyphenylessigsäure, dann das Kresol und schließlich das Phenol. Die phenolbildenden Bacillen sind ebenso wie die Indolbildner alle gramnegativ. Die Hauptvertreter der Phenolbildner sind die verschiedenen Coliarten.

Die intestinale Autointoxikation.

Es dürfte hier der Ort sein, die Frage der Bildung und Resorption von *Darmgiften*, welche unter dem Namen der intestinalen Autointoxikation od. dgl. bekanntlich seit langem eine große Rolle spielen, zu berühren [Bouchard[5]), Albu[6]), Combes[7])]. Jedem Arzte wird sich bei gewissen pathologischen Bedingungen (vor allem bei Darmverschluß), aber auch bei leichteren Störungen, die vielleicht an der Grenze zwischen Gesundheit und Krankheit stehen (z. B. Obstipation), immer wieder die Vorstellung aufdrängen, daß eine Selbstvergiftung vom Darm her die nächstliegende und plausibelste Erklärung für das klinische Geschehen abgeben würde. Aber der intestinalen Autointoxikation als einer gesicherten Tatsache, wie sie manche hinstellen, wird man recht zweifelnd gegenüberstehen müssen, wenn man bedenkt, auf wie schmaler experimenteller Basis diese Lehre beruht [F. Müller, Brieger[8])]. Alle von diesen Autoren geäußerten Bedenken und Zweifel sind bis heute noch nicht widerlegt. Als sog. Beweis pflegt man unter anderem öfters darauf hinzuweisen, daß bei Obstipation Albuminurie und Cylindrurie beobachtet wird; aber ein so seltenes Vorkommnis bei einer so häufigen Störung ist ein schwaches Argument. Gegenüber der Lehre, daß die Obstipation die bekannten nervösen Folgeerscheinungen ursächlich nach sich zieht, sind viele Kliniker der Anschauung, daß es die den Nervösen eigene psychische Konstitution ist, welche sie auf eine an sich harmlose Darmträgheit abnorm reagieren läßt und die ihrerseits sogar die Darmfunktion schädigend beeinflußt. Sehr viele Menschen ertragen vieltägige Stuhlverhaltung ganz beschwerdefrei. Die Plötzlichkeit, mit der bei Obstipierten nach einer Defäkation alle Beschwerden schlagartig verschwinden, spricht entschieden gegen eine Intoxikation als Ursache. Wesentliche Änderungen der Bakterienflora sind bei Obstipation nicht regelmäßig gefunden worden, wenn auch die Gesamtzahl der Bakterien vergrößert sein soll; vor allem sollen dabei die toten Bakterien an

[1]) Norton u. Sawyer: Journ. of bacteriol. Bd. 6, S. 471. 1921.
[2]) Raistrick u. Clark: Biochem. journ. Bd. 15, S. 76. 1921.
[3]) Sasaki u. Osuka: Biochem. Zeitschr. Bd. 121, S. 167. 1921.
[4]) Logie: Journ. of pathol. a. bacteriol. Bd. 23, S. 224. 1920.
[5]) Bouchard: Leçons sur les autointoxications dans les maladies. Paris 1887.
[6]) Albu: Autointoxikationen des Intestinaltraktus. Berlin 1895. — Albu: Bedeutung der Lehre von den Autointoxikationen für die Pathologie. Leipzig 1896.
[7]) Combes: Intestinale Autointoxikation und ihre Behandlung. Übersetzt v. Wegele. Stuttgart 1909.
[8]) Müller, F. u. Brieger: 16. Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden 1898.

Zahl vermehrt sein, die lebenden eher vermindert, offenbar infolge der Wasserarmut der Faeces. Nach Bass[1]) übt die Obstipation auf die Art der Darmflora wahrscheinlich keinerlei Einfluß aus. Daß hier noch viele Unklarheiten bestehen, sei ohne weiteres zugegeben. Aber Beweise für die Existenz einer intestinalen Autointoxikation können aus den Beobachtungen bei Obstipation nicht anerkannt werden.

Was die beim *Ileus* auftretenden toxischen Symptome betrifft, so sind alle Versuche, einzelne chemisch isolierbare sog. Gifte des Darminhaltes (man hat besonders an die Diamine gedacht) im Tierversuch als entsprechend wirksam zu erweisen, unbefriedigend geblieben. Freilich tritt in einer neuesten Arbeit auf Grund einer großen Literaturübersicht und vieler eigener Untersuchungen Lieb[2]) wieder dafür ein, daß das schon öfters angeschuldigte Histamin bei intestinaler Autointoxikation als Hauptnoxe anzusprechen sei (s. auch Meakins[3])]. Im Gegensatz dazu betonen Ingvadsen, Whipple[4]) und ihre Mitarbeiter, daß in ihren Versuchen die toxische Fraktion zuwenig Histamin enthielt, um diesem Körper eine Rolle zuzuerkennen.

Bemerkenswerte Befunde berichtet Gerard[5]). Er studierte die von Whipple gefundene Tatsache, daß eine aus dem Darm gebildete, vorher gereinigte und dann zum Ringe verschlossene Darmschlinge in ihrer Wirkung einem Ileus gleichkommt, auch wenn durch Anastomosenbildung zwischen den Darmteilen oberhalb und unterhalb der Schlinge die Darmpassage normal weitergeht. Er fand die Flüssigkeit, welche sich in der leeren Schlinge aus der Mucosa oder aus den Bakterien (jedenfalls nicht aus Ingesta) bildete, bei intravenöser Injektion stark toxisch. Vergleiche dieser Flüssigkeit mit chemisch bekannten Körpern, welche der Verfasser in eingehenden Tabellen veranschaulicht, lassen ihn an Histamin und Proteosen als wirksames Agens denken. Jedenfalls stimmen die experimentellen Befunde der Autoren gut zu der schon früher vertretenen Vorstellung, daß die Stagnation des Darminhaltes allein nicht die Hauptbedingung für die abnormen Prozesse darstellt [Fr. Voit[6]) und Kirstein[7])].

Gegen alle derartigen Versuche pflegt man den Einwand zu erheben, daß Einbringung aller dieser toxischen Fraktionen bei Versuchstieren in den Magen oder Darm und die Resorption von dort ganz unschädlich zu sein pflegt, resp. daß hier Mengen erforderlich wären, wie sie praktisch nicht in Frage kommen. Nach einer Schätzung von F. Müller[8]) wären beim Menschen ca. 60 g Indol als Einzeldosis erforderlich, um Vergiftungen hervorzurufen. (Ich erwähne bei dieser Gelegenheit die sehr interessanten Befunde von Wessely[9]), nach denen bei lokaler Applikation in den Glaskörper des Kaninchenauges 1 dg einer 2 promill. Indollösung eine Schwellung des Sehnervenkopfes, Netzhauttrübungen und später Abblassung des Opticus hervorruft. Ähnliche Fundusveränderungen traten auf nach Einführung von sterilisiertem Preßsaft von Darminhalt). Die intravenöse Applikation kann überhaupt noch durch ganz

[1]) Bass: Southern med. journ. Bd. 17, Nr. 5, S. 305. 1924.

[2]) Lieb: New York state journ. of med. Bd. 24, Nr. 2, S. 57. 1924.

[3]) Meakins: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 18, Nr. 6, S. 455. 1922; Bd. 20, Nr. 1, S. 45. 1922.

[4]) Ingvadsen, Whipple u. Mitarbeiter: Journ. of exp. med. Bd. 39, Nr. 1, S. 117. 1924.

[5]) Gerard: Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 79, Nr. 19, S. 1581. 1922 (daselbst viel Literatur).

[6]) Voit, Fr.: Zur Frage der Sekretion und Resorption im Dünndarm. Habilitationsschr. München 1893.

[7]) Kirstein: Dtsch. med. Wochenschr. 1889.

[8]) Müller, F.: 16. Kongreß f. inn. Med. 1898, S. 156.

[9]) Wessely: 36. Versammlung der ophthalmologischen Gesellschaft, Heidelberg 1910, S. 301.

andere Momente schädigend wirken. Gerade jetzt, wo wir mit den verschiedensten, früher weniger beachteten Störungen, z. B. des kolloidalen Gleichgewichtes, nach allen möglichen harmlosen Eingriffen rechnen, dürfen solche Einwände nicht abgelehnt werden.

Unberührt durch solche Bedenken bleiben die Feststellungen von Magnus-Alsleben[1]). Dieser Autor fand, daß der Darminhalt gesunder Hunde, aus einer Dünndarmfistel entnommen, Kaninchen rasch tötet, wenn man wenige ccm in die Ohrvene injiziert, während die gleichen Mengen bei Injektion in eine Vene des Portalsystems glatt vertragen werden. Eine solche toxische Wirkung war bei Fleischfütterung und bei gemischter Kost regelmäßig, bei Milch- und Caseinfütterung trat sie seltener resp. erst nach größeren Dosen auf. Diese Beobachtungen bedeuten, wie v. Noorden[2]) hervorhebt, eine grundsätzliche Verschiebung des Problems von der intestinalen Autointoxikation. Sie beweisen, daß gar nicht besondere neue Gifte gebildet zu werden brauchen, nach denen die Autoren immer suchen. Es genügt offenbar, daß Bestandteile des normalen Darminhaltes durch besondere Bedingungen giftig wirken. Eines dieser Momente ist nach den Versuchen von Magnus-Alsleben ein Ausfall der entgiftenden Leberfunktion.

Weiteres Licht auf diese Verhältnisse werfen die Versuche mit der Eckschen *Fistel*, der Anastomose zwischen V. portae und V. cava inferior. Die frühere Lehre besagte, daß Hunde mit Eckscher Fistel bei Fleischfütterung prompt an Intoxikationen erkranken. Enderlen, Hotz und Magnus-Alsleben[3]) zeigten, daß bei einwandfreier Operationstechnik die Eckschen Hunde auch bei Fleischfütterung monatelang gesund bleiben können. Sie wiesen darauf hin, daß es sich bei der Eckschen Fistel überhaupt nicht um eine Ausschaltung der Leber aus dem Kreislauf handle, wie bis dahin immer angenommen wurde, sondern nur um eine Umschaltung innerhalb des Kreislaufes. Derartige Beobachtungen geben uns einen Hinweis, auf welchem Wege und unter welchen Bedingungen Verdauungsprodukte nach ihrer Resorption krankmachend wirken können. Die intestinale Autointoxikation ist damit selbstverständlich nicht bewiesen.

Als Beispiel für eine durch intestinale Autointoxikation entstandene Krankheit wäre die *perniziöse Anämie* zu betrachten, wenn die Beobachtungen von Seyderhelm[4]) allgemeine Gültigkeit gewinnen sollten. Dieser Autor fand bei perniziöser Anämie nach Anlegung eines Anus praeternaturalis oberhalb der Bauhinschen Klappe den Inhalt des Ileum von der gleichen fäkulenten Beschaffenheit und von dem Bakteriengehalte wie Dickdarminhalt. Die Flora des Dünndarmes ist von Dickdarmkeimen überwuchert, wie es ganz entsprechend auch Bogendörfer und Buchholz[5]), van der Reis[6]) und Olivet[7]) berichten. In den Fällen, in denen nach Anlegung des Anus praeternaturalis der Dünndarminhalt seine normale Beschaffenheit und seine eigene Flora wieder zurückgewann, trat momentan eine Remission ein. Seyderhelm nimmt an, daß die „Giftquelle, die normalerweise nur im Dickdarm — dort unschädlich — vorhanden ist, bei der perniziösen Anämie sich auf den Dünndarm ausgedehnt hat

[1]) Magnus-Alsleben: Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 6, S. 503. 1905.
[2]) v. Noorden: Klinik der Darmkrankheiten 1921.
[3]) Enderlen, Hotz u. Magnus-Alsleben: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 3, S. 223. 1914.
[4]) Seyderhelm: Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 14, S. 568; Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1921. S. 565.
[5]) Bogendörfer u. Buchholz: Arch. f. klin. Med. Bd. 142, S. 318. 1923.
[6]) van der Reis: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 35, S. 296. 1923.
[7]) Olivet: Klin. Wochenschr. Nr. 8, S. 307. 1926.

und hier, wo die resorptiven Verhältnisse der Schleimhaut optimale sind, die Gefahr der Intoxikation heraufbeschwört".

Von den mannigfachen hierher gerechneten, mehr oder weniger strittigen Krankheitszuständen sei die *Schwefelwasserstoffvergiftung* genannt. Ihre Möglichkeit kann nach Senators[1]) Publikation nicht bezweifelt werden, aber ihre Häufigkeit und Bedeutung kann nicht beträchtlich sein. Es wird nämlich, wie F. Müller im Jahre 1898 schon sagte und was jetzt, 29 Jahre später, auch noch zutrifft, immer wieder fast nur dieser eine Fall zitiert. Bei Senator handelte es sich um eine akute Hydrothionämie bei einer sonst harmlosen und rasch vorübergehenden Darmstörung. Der Schwefelwasserstoff wurde im Urin und in der Ausatmungsluft nachgewiesen. Eine chronische SH_2-Vergiftung bei einem Kranken mit Blasenmastdarmfistel beschreibt Hijmans v. d. Bergh[2]). Hier wurde der Schwefelwasserstoff auch im Blut spektroskopisch gefunden. In der gleichen Arbeit wird neben dieser „autotoxischen Sulfhämoglobinämie" noch ein Fall von „autotoxischer Methämoglobinämie" beschrieben; der letztere ist dadurch bemerkenswert, daß bei reiner Milchkost das Methämoglobin prompt aus dem Blute verschwand, um bei gemischter Kost nach einigen Stunden jedesmal wieder aufzutreten. Beide Kranke zeigten eine „enterogene Cyanose". (Der strikte Nachweis, daß hier Bakterienwirkung die Ursache darstellt, steht freilich aus.)

Neuerdings sind noch andere Gesichtspunkte in die Frage der Autointoxikation getragen worden, nämlich Wechselbeziehungen zum *Schilddrüsenapparat*. Derartige Vermutungen sind schon vor langem geäußert worden (Munk, Mac Callum). In präziser Form hat wohl zuerst Blum[3]) im Jahre 1900 der Schilddrüse die Fähigkeit zugesprochen, Enterotoxine zu entgiften. Magnus-Alsleben[4]) hat dann auf die Verwandtschaft zwischen Vergiftungen bei Eckschen Hunden und den nach Schilddrüsenentfernung hingewiesen. Neueste Untersuchungen aus Carlsens Institut in Chicago [Dragstedt[5]) und seine Mitarbeiter], wollen den Epithelkörperchen die Rolle zuschreiben, die Darmpermeabilität zu beeinflussen und Gifte, die durch proteolytische Bakterienwirkung im Darm entstehen, nach der Resorption zu entgiften. Die Verfasser denken vor allem an Guanidin und Histamin. Wichtiger als diese spezielle Vermutung scheint der prinzipielle Gesichtspunkt, nämlich, daß die sog. Darmgifte auch hier, analog den Beobachtungen von Magnus-Alsleben, als etwas Normales angenommen werden, und daß ein Versagen von Schutzvorrichtungen zu den sog. Intoxikationen ausreichen würde. Spadolini[6]) sah nach Exstirpation der Nebenschilddrüsen allerlei schwere Veränderungen und Desquamation der Darmschleimhaut. Daß beim Ileus die Bedingungen für Autointoxikationen besonders günstige sind, dürfte davon abzuleiten sein, daß die Dehnung und Lähmung der Darmschlingen den Durchtritt erleichtern.

Gärungs- und Fäulnisdyspepsie.

Wie oben erwähnt, spielen die Wechselbeziehungen zwischen Bakterienflora und Darmstörungen beim Säugling eine wesentlich größere Rolle als beim Erwachsenen, oder sind wenigstens von den Pädiatern bereits viel gründlicher

[1]) Senator: Berlin. klin. Wochenschr. 1868, S. 254.
[2]) Bergh, Hijmans v. d.: Arch. f. klin. Med. Bd. 83, S. 86. 1905.
[3]) Blum: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 162, S. 375. 1900.
[4]) Magnus-Alsleben: Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 6, S. 503. 1905.
[5]) Dragstedt u. Mitarbeiter: Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 79, Nr. 19, S. 1593. 1922; Americ. journ. of physiol. Bd. 65, Nr. 2, S. 368. 1923.
[6]) Spadolini: Arch. di fisiol. Bd. 22, S. 339. 1924.

durchforscht. Das wichtigste und bekannteste Beispiel beim Erwachsenen stellt die sog. *Gärungsdyspepsie* dar. Bei derselben finden sich intensive Kohlenhydratgärungen in großen Teilen des Darmes, während normalerweise nur geringfügige Gärungen vorzugsweise im Coecum vor sich gehen. Die kohlenhydratspaltenden Mikroorganismen finden einen günstigen Nährboden, so daß sie abnorm wuchern und auch im oberen Dünndarm gedeihen können. Das primäre Moment ist noch nicht sichergestellt. A. Schmidts ursprüngliche Annahme von der primären Fermentschwäche, welche die Kohlenhydrate ungespalten läßt und deshalb nachträglich Wucherungen der Kohlenhydratvergärer nach sich zieht, wird durch neuere Untersuchungen nicht gestützt [v. d. Reis[1])]. Manche denken an eine Infektion mit besonders kräftigen Kohlenhydratvergärern. Das gehäufte Auftreten von Gärungsdyspepsien in Deutschland während des Krieges und der ersten Nachkriegsperiode, in denen die Lebensmittelknappheit dazu zwang, abnorm viel schwer angreifbare Gemüse zu essen, scheint die Annahme einer besonderen Infektion entbehrlich zu machen. Es spricht mehr dafür, daß das reichliche Vorhandensein von gärungsfähigem Material die Hauptbedingung darstellt. Zuckervergärende Mikroorganismen kommen in den Faeces (nach eigenen Untersuchungen) normalerweise auch vor. Denn wenn man den Faeces Gesunder Traubenzucker zusetzt, sieht man öfters eine starke positive Gärprobe auftreten. Bei Gärungsdyspeptikern findet sich schon oben im Dünndarm eine mannigfache Flora mit vielen gramnegativen Bakterien. Im Coecum sollen wenigstens manchmal die Cellulosevergärer fehlen, wodurch das gärungsfähige Material noch mehr vermehrt werden würde. In den Faeces finden sich (neben vielen anderen) die bekannten charakteristischen, mit Jod blau färbbaren, granulosehaltigen Clostridien, Kokken und Bacillen. In besonders schweren und hartnäckigen Fällen sind daneben noch auffallend lange, jodfärbbare Stäbchen gefunden worden, welche ein anderes P_H-Optimum haben sollen. Dieser Streptobacillus intestinalis ist den Boas-Oppler'schen „langen Bacillen" ähnlich [Weiss[2])]. Die aktuelle Reaktion des Darminhaltes soll häufig etwas saurer sein als gewöhnlich. v. d. Reis[3]) nimmt an, daß eine Wandinfektion, nicht eine Chymusinfektion, das primäre darstellt.

Die der Gärungsdyspepsie analoge *Fäulnisdyspepsie* ist, wenigstens als reines Krankheitsbild, viel seltener und weniger genau studiert. Neben der reichlichen Anwesenheit von fäulnisfähigem Material ist eine stärkere Sekretion von Darmsaft, welcher für die proteolytischen Bakterien einen guten Nährboden darstellt, offenbar die Hauptbedingung. Die obenerwähnten Prozesse des bakteriellen Eiweißabbaues nehmen an Umfang zu und erstrecken sich auf höhere Abschnitte als sonst. Ob neben der quantitativen Steigerung noch qualitativ andere auftreten, ist noch nicht genügend bekannt. Schädigungen durch Resorption abnormer Produkte werden im allgemeinen nicht beobachtet (vgl. jedoch Seyderhelm, perniziöse Anämie).

Bei dieser Gelegenheit seien neuere Untersuchungen von Kämmerer[4]) erwähnt, nach denen Faecesaufschwemmungen manchmal die Fähigkeit zeigen, aus zugesetztem Blute *Porphyrine* zu bilden; es soll das auf die Anwesenheit von besonders stark reduzierenden Anaerobiern hinweisen. Die Beziehungen dieses Befundes mit dem klinischen Bilde der Fäulnisdyspepsie scheint noch nicht sichergestellt.

[1]) v. d. Reis: Klin. Wochenschr. Nr. 23, S. 1025. 1924.
[2]) Weiss: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 33, S. 87. 1924.
[3]) v. d. Reis: Klin. Wochenschr. Nr. 23, S 1025. 1924.
[4]) Kämmerer: Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 25, S. 1153; Kongr. f. inn. Med., Wien 1923, S. 188, u. Kissingen 1924, S. 82; Arch. f. klin. Med. Bd. 145, S. 257. 1924.

Vitaminbildung durch Bakterien.

Von den weiteren Leistungen, welche den Darmbakterien zugesprochen werden, sei noch darauf hingewiesen, daß manche Forscher die Bildung von Vitaminen durch Bakterien für möglich halten. Scheunert und Schieblich[1]) fanden, daß der B. vulgatus (Flügge, Migula) das antineuritische Vitamin B bildet, und zwar in seiner Körpersubstanz, nicht in seinen Stoffwechselprodukten. Wollman[2]) konnte weder antiskorbutisches, noch antineuritisches Vitamin (bei Meerschweinchen mit dem B. bulgaricus und bei Tauben mit dem Amylomucor untersucht) nachweisen. Ein ausführliches Referat über diese Frage bringt Eisenberg[3]).

Von *Reduktionsprozessen*, welche im Stoffwechsel eine so große Bedeutung haben (Fettbildung aus Kohlenhydraten), ist im Darm der wichtigste die Reduktion der Gallenfarbstoffe. Nach Passini[4]) besorgen diese vor allem der Putrificus und einige andere Anaerobier. Die Kohlenhydratvergärer sollen keinen Einfluß auf die Gallenfarbstoffe ausüben. Die Bildung des Urobilinogens hat nach Passini mit diesen Prozessen nichts zu tun. (Eine Mitwirkung der Darmbakterien beim Abbau der Gallensäuren fand Licht[5])]. Die Reduktion des Cholestearin zum Koprosterin (Dihydrocholesterin) wird ebenfalls der Bakterienwirkung zugeschrieben. Beobachtungen über die Reduktion der aromatischen Nitrogruppe, welche im Stoffwechsel ja auch eine Rolle spielt, durch den B. butyricus berichten Lippschütz und Gottschalk[6]). [Einzelheiten über die Reduktionen durch Bakterien im allgemeinen siehe bei Gózony und Kramár[7])].

Die Untersuchungen der letzten Jahre haben noch eine große Zahl von interessanten chemischen Einzelleistungen bestimmter Bakterien aufgedeckt, z. B. die Bildung von β-Furyl-α-Milchsäure durch den Proteus [Sasaki und Otzuko[8])], die Entstehung von Merkaptan aus *l*-Cystin [Kondo[9])] sowie das Auftreten von *p*-Cumarsäure, *p*-Oxybenzaldehyd, *p*-Oxybenzoesäure und eines Melanin bei der Zersetzung des Tyrosin durch den Proteus vulgaris [Hirai[10])]. Wir haben jedoch noch keinen Überblick, ob und wie diese Prozesse eine Rolle für den Ablauf der Verdauungsprozesse spielen. Eine genauere Besprechung derselben erscheint deshalb hier nicht erforderlich.

[1]) Scheunert u. Schieblich: Zeitschr. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 2, S. 368. 1922; Biochem. Zeitschr. Bd. 139, S. 57. 1923.
[2]) Wollman: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 85, S. 801. 1921; Bd. 86, S. 832. 1922.
[3]) Eisenberg: Przeglad epidemjol. Bd. 2, S. 368. 1922; zitiert nach Kongreßzentralbl. f. inn. Med. Bd. 29, S. 262.
[4]) Passini: Wien. klin. Wochenschr. 1922, Nr. 10, S. 217.
[5]) Licht: Biochem. Zeitschr. Bd. 153, S. 159. 1924.
[6]) Lippschütz u. Gottschalk: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 191, S. 33. 1921.
[7]) Gózony u. Kramár: Zeitschr. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig., Bd. 89, S. 193. 1922.
[8]) Sasaki u. Otzuko: Biochem. Zeitschr. Bd. 135, S. 504. 1923.
[9]) Kondo: Biochem. Zeitschr. Bd. 136, S. 198. 1923.
[10]) Hirai: Biochem. Zeitschr. Bd. 135, S. 298. 1923.

Pathologie der Verdauungsvorgänge.

Vergleichende pathologische Physiologie der Verdauung.

Von

J. Marek

Budapest.

Mit 6 Abbildungen.

Zusammenfassende Darstellungen.

Cadéac, C.: Pathologie interne. 2. Aufl. Bd. I—III. Paris 1908. — Cadéac, C.: Sémiologie et diagnostic des maladies des animaux domestiques. 2. Aufl. Paris 1905. — Dieckerhoff, W.: Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie für Tierärzte. Bd. I u. II. Berlin 1904. — Ellenberger, W.: Vergleichende Physiologie der Haussäugetiere. Bd. II, T. 1, S. 494—553 u. 708—871. Berlin 1890. — Ellenberger, W. u. A. Scheunert: Lehrbuch der vergleichenden Physiologie der Haussäugetiere. 2. Aufl. Berlin 1920. — Ewald, C. A.: Magen- und Verdauungsstörungen in ihren Beziehungen zu Erkrankungen anderer Organe. In Kraus-Brugschs Spez. Pathol. u. Therapie inn. Krankh. Lief. 215—223. Berlin u. Wien 1921—1922. — Fröhner, E.: Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden für Tierärzte. 6. Aufl. Suttgart 1923. Fröhner, E. u. W. Zwick: Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie der Haustiere. 9. Aufl. Bd. II. Stuttgart 1922. — Joest, E.: Spezielle pathologische Anatomie der Haustiere. Bd. I—II. Berlin 1918—1921. — Kitt, Th.: Lehrbuch der pathologischen Anatomie der Haustiere. 5. Aufl. Bd. I—II. Stuttgart 1921. — Kitt, Th.: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie. 4. Aufl. Stuttgart 1918. — Krehl, L.: Pathologische Physiologie. 11. Aufl. Leipzig 1921. — Marek, J.: Organkrankheiten. Hutyra-Mareks Lehrb. d. spez. Pathol. u. Therapie d. Haustiere. 6. Aufl. Bd. II. Jena 1922. — Marek, J.: Lehrbuch der klinischen Diagnostik der inneren Krankheiten der Haustiere. 2. Aufl. Jena 1922. — Meyer, H. H. u. R. Gottlieb: Die experimentelle Pharmakologie als Grundlage der Arzneibehandlung. 2. Aufl. Berlin u. Wien 1911. — Modrakowski, G.: Erkrankungen des Magens und Darms. Mohr-Staehelins Handb. d. inn. Med. Bd. III. S. 335—548. Berlin 1918. — Mohr, L.: Erkrankungen des Oesophagus. Mohr-Staehelins Handb. d. inn. Med. Bd. III, S. 226—334. Berlin 1918. — Preiswerk, P.: Die Erkrankungen der Mundhöhle und der Speicheldrüsen. Mohr-Staehelins Handb. d. inn. Med. Bd. III, S. 187—225. Berlin 1918. — Umber, F.: Erkrankungen der Leber, der Gallenwege und des Pankreas. Mohr-Staehelins Handb. d. inn. Med. Bd. III, S. 1—186. Berlin 1918. — Wester, J.: Die Physiologie und Pathologie der Vormägen beim Rinde. Berlin 1926.

Ein Einblick in die krankhaft veränderten Vorgänge der Verdauung bei Tieren ist zwar in erster Linie für den Veterinärpathologen von Bedeutung, solche Kenntnisse dürften aber auch für die Humanpathologen nutzbringend sein, wenn sie Haustiere und kleine Laboratoriumstiere zu Versuchszwecken verwenden und die dabei erhobenen Befunde zu deuten haben. Die aus der humanen pathologischen Physiologie zwar bekannten, durch die Eigenart des tierischen Organismus jedoch in ihrem Ablauf oder in ihrer Äußerung abgeänderten Störungen in der Verdauung können weiterhin auch deshalb eine Anziehungskraft für den Menschenmediziner haben, weil deren Kenntnis auf die Erforschung mancher pathologischer Verhältnisse beim Menschen unmittelbar anregend wirken kann.

Im nachstehenden sollen die krankhaften Vorgänge der Verdauung bei Tieren, hauptsächlich bei den Haustieren, auf Grund von Versuchsergebnissen und klinischen Erfahrungen, in möglichst gedrängter Form dem Leser vorgeführt werden.

1. Pathologie des Appetits.

Die Störungen der Verdauung beginnen sehr häufig mit bestimmten Änderungen des die freiwillige Nahrungsaufnahme regelnden *Hungergefühles* und des mit diesem aufs engste verknüpften *Appetits* oder des Triebes zur Aufnahme einer gewohnten und ihrer Beschaffenheit nach angepaßten Nahrung. Entsprechend dem Mangel an sprachlicher Mitteilungsfähigkeit lassen sich bei Tieren die Änderungen des Appetites nur aus dem jeweils verschiedengradig lebhaften Ergreifen, Kauen und Abschlingen der Nahrung beurteilen. Daß sich hierbei auch die Beeinträchtigung der Nahrungsaufnahme durch schmerzhafte Empfindungen und mechanische Hindernisse als die Folge herabgesetzten Appetits darbieten wird, ist ein Übelstand, der sich nicht umgehen läßt. Aus dem angeführten Grunde kann auch von einer solchen Vielgestaltigkeit der Appetitsstörungen wie beim Menschen nicht die Rede sein. Im übrigen bestimmend für einen *Appetitmangel* (*Anorexia*) sind schmerzhafte oder mit starker Schwellung einhergehende Erkrankungen der Lippen, der Mundschleimhaut, der Zähne, der Zunge, des Rachens, des Oesophagus, ganz regelmäßig ferner die verschiedensten organischen und funktionellen Erkrankungen des Magens sowie viele krankhafte Zustände des Darmes und der Leber, ja selbst solche entfernter Organe, außerdem akute fieberhafte Krankheiten, höhergradige Bewußtseinsstörungen, im allgemeinen endlich sehr schmerzhafte innere und äußere Leiden. Entsprechend dem Einfluß des psychischen Zustandes auf den Ablauf der Verdauungsvorgänge und auf die Gemeingefühle, kann verminderter Appetit besonders bei reizbaren Tieren auch in fremder Umgebung oder nach plötzlicher Änderung der Fütterungsweise, manchmal nach Wegnahme der Jungen bei säugenden Tieren vorübergehend eintreten. Eine *Steigerung des Appetits* (*Hyperorexia*) mit frühzeitiger Sättigung pflegt schmerzhafte Erkrankungen und durch mechanische Hindernisse gesetzte Störungen zu begleiten. Mit *Aufnahme ungewöhnlich großer Nahrungsmengen* (*Polyphagia*) tritt die Appetitsstörung als Zeichen eines überregen Verbrauches von Nährstoffen auf bei ungestörter Leistungsfähigkeit des Magen- und Darmkanals (Diabetes, manche Blut- und Darmschmarotzer, Schwund des Pankreas). So verzehrte in einer eigenen Beobachtung ein 8 Monate alter Dachshund mit einem Körpergewicht von 4500 g und mit Leistungsverminderung des Pankreas infolge von Aplasie, aber ohne Diabetes, täglich bis zu 1080 g Fleisch, somit eine rund dem vierten Teil seines Körpergewichtes entsprechende Futtermenge. Holterbach beobachtete Polyphagie bei einer Kuh mit meningealer Blutung[1]).

Als *widernatürlichen Appetit* (*Parorexia*, *Pica*) bezeichnet man auf Geschmacksverirrungen beruhende *krankhafte Gelüste* nach ungewöhnlichen, fremdartigen Stoffen. Nur gelegentlich nehmen manche Tiere solche Stoffe aus Spielerei und Geschmackslaune im Anschluß an Störungen der Magenverdauung, nach langdauerndem Hungern auf. So verzehrte das Pferd eines Metzgers in einer Stunde etwa 10 kg rohes Fleisch und ließ diesem zuliebe das ihm naturgemäße Haferfutter stehen; ein anderes Pferd fraß wiederum eifrig Sperlinge, Mäuse und Ratten[2]). Im Weltkriege verzehrten hungernde Pferde Baumrinde, trockenes Holz und selbst Erde in großen, schwere Erkrankungen veranlassenden Mengen.

[1]) Holterbach: Ruminatio continua. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1909, S. 288.
[2]) Cabaret: Une jument carnivore. Recueil de méd. vét. 1905, S. 583.

Zweifellos zentraler Herkunft ist der widernatürliche Appetit im Verlaufe der *Lyssa* beim Hunde. Eigenartige andauernde krankhafte Gelüste läßt zum Vorschein kommen die sog. *Lecksucht* samt ihren Abarten, wie die Nagekrankheit, das Wollefressen der Schafe, das Federfressen der Vögel, das Ferkelfressen der Muttersaue, das Fressen der Nachgeburt, das gegenseitige Ohr- und Schwanzabnagen bei Schweinen. Die Grundlage für diese Art der Geschmacksverirrungen ist nach neueren Untersuchungen gegeben in Verarmung des Körpers an Kochsalz einerseits oder an mineralischen Basen andererseits[1]). Entsprechend der Kochsalzarmut der pflanzlichen Nahrung besteht bekanntlich die Gewohnheit, den pflanzenfressenden Haustieren regelmäßig Kochsalz (Viehsalz) zu verabreichen; wird dieses auf die Dauer entzogen oder durch allzu reichliche, einseitige Kalizufuhr Natron in großen Mengen mit ausgeschieden, so stellt sich *Kochsalzhunger* ein, der die Tiere zum Belecken mit kochsalzhaltigen Körperausscheidungen durchtränkter oder beschmutzter Stallwände oder Gegenstände veranlaßt. Es kam vor, daß Bergsteiger und Alpenjäger von Schafen an Alpenweiden eifrigst beleckt und dabei unwiderstehlich an einen Abgrund gedrängt wurden[2]). Ein solcher Salzhunger kommt zuweilen auch beim Menschen vor (Polarfahrer). Mit schweren, schließlich sogar tödlichen Störungen der Verdauung und des Stoffwechsels sind verbunden die auf *Basenverarmung des Körpers* beruhenden Fälle von Lecksucht bei dauernd ungenügender Zufuhr nicht an Chlor gebundener K- und Na-Salze mit der Nahrung, häufig ferner bei bedeutendem Überschuß im Körper nicht verbrennbarer anorganischer oder organischer Säuren über den Basen (K_2O, Na_2O, CaO). Hierbei werden alkali- und kalkreiche Gegenstände und Stoffe, selbst Harn und Kot oder Mistjauche gierig aufgenommen, von den Pflanzenfressern tierische Gewebe (Nachgeburt, Kadaverteile, Federn, Haare, Wolle, neugeborene Tiere usw.) verzehrt. Diese Erscheinungen haben ihr Gegenstück bei Menschen in den „Gelüsten" der Schwangeren, in der Geophagie usw.[3]). Unter Umständen dürfte möglicherweise auch Vitaminmangel zu solchen Erscheinungen Anlaß geben[4]).

Unter den Begriff der Lecksucht fallen nicht manche aus dem Spieltriebe hervorgegangenen und automatisierten motorischen Äußerungen eines Überschusses an nervöser Energie besonders bei lebhaften, hitzigen, jungen Tieren, wie vor allem das *Koppen der Pferde*[5]), ein gewaltsames und mit einem eigentümlichen kökenden oder knurrenden Geräusch verbundenes Ansaugen von Luft

[1]) Ostertag, R. u. N. Zuntz: Lecksucht der Rinder. Zeitschr. f. Infektionskrankh. u. parasit. Krankh. u. Hyg. Bd. 2, S. 409. Leipzig 1907. — Haas, Ernst: Lecksucht des Rindes. Tierärztl. Zentralbl. Bd. 34, S. 424. Wien 1911 (Literatur). — Ibele, J.: Lecksucht des Rindes. Münch. tierärztl. Wochenschr. Bd. 67, S. 829. 1916; Bd. 68, S. 287. 1917; Bd. 69, S. 81. 1918; Landwirtschaftl. Jahrb. f. Bayern. München 1916, S. 183. — Zuntz, N.: Physiologische Bedeutung des Mineralgehaltes der Futtermittel. Jahrb. d. Dtsch. Landw.-Ges. Bd. 27, S. 570. Berlin 1912. — Popp, M.: Die sog. Thomasmehlseuche. Landwirtschaftl. Jahrb. Bd. 56, S. 647. Berlin 1922. — Theiler, A.: Lamziekte. Journ. of the dep. of agricult. Pretoria 1920, S. 1. — Scheben, L.: Lahmkrankheit des Rindes. Windhuk 1919. — Marek, J.: Hutyra-Mareks Lehrb. d. spez. Pathol. u. Therapie. 6. Aufl. Bd. III, S. 255 u. 261 (Literatur). Jena 1922.

[2]) Franck, E.: Die Kalkdiät. München 1916.

[3]) Franck, E.: Die Kalkdiät. München 1916. — Külz, L.: Salzhunger und Geophagie. Naturwissenschaften Bd. 7, S. 675. 1919.

[4]) Reinhardt, R.: Eine ätiologisch unerklärliche Tierkrankheit usw. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1914, S. 645.

[5]) Dieckerhoff, W.: Das Koppen des Pferdes. Monogr. Berlin 1897. — Dexler, H.: Diagnostik der psychotischen Krankheiten der Haustiere. Prager med. Wochenschr. Bd. 33. 1908—1909 (Lit.). — Malkmus: Handbuch der gerichtlichen Tierheilkunde. 3. Aufl. S. 370. Hannover 1921. — Nörr, J.: Beiträge zum Koppen der Pferde. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1921, S. 121 (Lit.).

in den Rachen, wobei der Kopf auf benachbarte Gegenstände aufgesetzt (Krippensetzen) oder freigehalten wird (Freikoppen, Luftschnappen). Auch das *Zahnreiben*, das *Zungenlöffeln* und das *Zungenstrecken*[1]) gehören hierher.

2. Pathologie der Nahrungsaufnahme und der Nahrungsbeförderung.

Störungen im Ergreifen der Nahrung entstehen beim *Pferde*, *Schaf* und *Ziege* besonders durch schmerzhafte Zustände der Lippen, der Schneidezähne und der Kiefergelenke, beim *Rind* vorwiegend durch Bewegungseinschränkungen der Zunge, beim *Schwein* durch Erkrankungen der Schneidezähne, des Rüssels und der Kiefergelenke, bei den *Fleischfressern* durch solche der Zunge, der Zähne und der Kiefer, beim *Kaninchen* durch solche der Schneidezähne und der Kiefer, bei *Vögeln* einerseits durch krankhafte Zustände der Kiefer und andererseits durch solche der Halsmuskeln, die bekanntlich beim Aufpicken der Nahrung tätig sind. Lähmung, Krampf oder Schmerzhaftigkeit der Halsmuskeln, schmerzhafte Erkrankungen der Halswirbelsäule wirken auch bei den Säugern störend auf das Ergreifen der Nahrung beim Weiden, bei Futteraufnahme vom Boden oder aus niedrigen Barren, aus hoch angebrachten Raufen. Auch beiderseitiges Erlöschen des Riech- und des Sehvermögens kann zum Einstellen der Nahrungsaufnahme dadurch Anlaß geben, daß solche Tiere vom vorgelegten Futter keine Kenntnis erhalten.

Störungen in der Wasseraufnahme sind bei den Fleischfressern zumeist die Folge von mangelnder Beweglichkeit der Zunge (Ausfall deren löffelnder oder leckender Bewegungen beim Trinken) oder der Kiefer (Lähmung, Krampf), bei den übrigen Haustieren außerdem und vorwiegend die Folge von Trismus, von Ausfall des Lippenschlusses usw. Bei Bewegungslosigkeit der Zunge trachten Fleischfresser durch schnappende Bewegungen des Unterkiefers das Wasser in den Mund zu bringen, während Pflanzenfresser bei unzureichendem Lippenschluß die Mundspalte bis über den Mundwinkel ins Wasser senken und zum Atemholen zeitweise den Kopf plötzlich emporheben oder auf die Art der Schweine im Wasser brodeln; beim Tränken aus seichten Gefäßen vollführen sie schaufelnde Bewegungen mit der Zunge, oder Pferde nehmen das Wasser auf die Art der Gänse unter starkem Heben des Kopfes auf.

Den besonders bei Pferden sehr häufigen **krankhaften Änderungen im Kauen und in der Bissenbildung** können zugrunde liegen verminderter Appetit und dementsprechend auch Magenerkrankungen beliebiger Art, des weiteren Schmerzhaftigkeit der beim Kauen unmittelbar tätigen oder mindestens mitbewegten Organe (Zähne, Backen, Zunge, Mundschleimhaut, Kiefermuskeln, Kiefergelenke), nicht selten auch rein mechanische Hindernisse bei hochgradiger Schwellung der Backen und der Zunge, Auftreibung der Kieferknochen (Ostitis deformans), Einkeilung von Fremdkörpern zwischen die Backzähne, Zahnerkrankungen. Entsprechend der unzureichenden Zerkleinerung und Einspeichelung der Nahrung wird unter solchen Umständen in erster Linie bei den Pflanzenfressern die Magen- und Darmverdauung hauptsächlich dadurch aufs empfindlichste geschädigt, daß die zum großen Teil in unzersprengten Cellulosehüllen eingeschlossene Pflanzenzellen enthaltenden groben Teile der Nahrung von den Verdauungssäften nicht durchdrungen werden können und infolgedessen teilweise auch einer abnormen Zersetzung durch Mikroorganismen anheimfallen. Viel weniger verhängnisvoll in dieser Beziehung zeigen sich die Kaustörungen bei den Fleischfressern.

[1]) Dieckerhoff, W.: Zitiert auf S. 1045.

Störungen im Schlingvorgange oder im Hinschieben der durch das Kauen vorbereiteten Bissen bis zum Racheneingang mit Hilfe besonderer Bewegungen der Zunge bei gleichzeitigem Kieferschluß, dann aber rein reflektorisch durch den Pharynx und den Oesophagus hindurch bis in den Magen, machen sich bemerkbar zunächst beim *Ausbleiben des Kieferschlusses* (Kaumuskellähmung, Kieferluxation, Verlängerung einzelner Backzähne, Einspießen von Fremdkörpern zwischen die Backzähne, Auftreibung der Kieferknochen), ferner bei *Lähmung* oder starker *Schwellung der Zunge*. In solchen Fällen sammeln sich die Nahrungsstoffe in der Mundhöhle an oder werden aus dem Munde fallengelassen, tief auf die Zungenwurzel gebrachte Stoffe aber anstandslos magenwärts weitergeschoben, da der rein reflektorische zweite Abschnitt des Schlingvorganges unbeschädigt geblieben ist. Am häufigsten liegen den Schlingstörungen *Pharynxerkrankungen* zugrunde. Schon die einfache Herabsetzung der reflektorischen Erregbarkeit des Schlingzentrums in tiefer Narkose, in Koma oder bei Gehirnerkrankungen überhaupt kann das geordnete Zusammenspiel der beim Abschlingen tätigen Muskeln den zweiten Abschnitt des Schlingvorganges überhaupt zum Wegfall kommen lassen. Ähnliche Folgen haben Bulbärparalyse, Meningitis und Encephalitis, ausnahmsweise ein allgemeiner Kräfteverfall, andererseits ein Dauerkrampf der Pharynxmuskulatur (Tetanus, Lyssa). Am häufigsten sind mechanische Hindernisse, wie seröse oder blutige Infiltration der Pharynx- oder der Zungenwurzelmuskulatur, ödematös geschwellte Schleimhautteile der Zungenwurzel, des Gaumensegels und der Tonsillen, wobei die Zusammenziehung der Schlingmuskeln gehemmt und das Erheben und Vorziehen des Kehlkopfes auch unmittelbar gehindert wird. Pharyngeale Geschwülste, im Rachen steckengebliebene Fremdkörper, peri- und retropharyngeale Abscesse und Geschwülste haben ähnliche Folgen, desgleichen die Erweiterung der außer den Equiden auch den Tapiren, Rhinozeren, Hyrakoiden und der Babirussa eigentümlichen Luftsackes durch Empyem. Friedberger beobachtete bei einem Pferde Unvermögen, Wasser aufzunehmen, trotz ungestörter Schlingfähigkeit für Futterbissen.

Weghindernisse in der Speiseröhre sowie *Lähmung der Oesophagusmuskulatur* wirken ebenfalls störend, weil unter solchen Umständen die von Pharynx ankommenden Bissen aufgehalten und vielfach wieder pharynxwärts zurückbefördert werden.

Die Beeinträchtigung des zweiten Abschnittes des Abschlingens veranlaßt starke *Schlinggeräusche* durch das dabei unvermeidliche Mitverschlingen reichlicher Speichel- und Luftmassen. Eine weitere sehr häufige Folge ist die *Regurgitation*, ein unmittelbares Zurücklaufen der abgeschluckten Flüssigkeiten oder auch mit Speichel vermischter Nahrungsteile durch den Mund und durch die Nase beim unvollständigen Abschluß des Nasenrachenraumes gegen den Schlingrachen. Das Regurgitieren durch die Nase stellt beim Pferd ein sehr häufiges Vorkommnis dar, schon viel seltener kommt es vor beim Rinde und nur ausnahmsweise bei den übrigen Haussäugetieren. Die Ursache hierfür dürfte liegen in der bei Equiden verhältnismäßig großen Entfernung der Zungenwurzel und auch des freien Randes des wohl aus diesem Grunde sehr langen Gaumensegels von der dorsalen Rachenwand, da unter solchen Umständen schon geringgradige Erkrankungen den schon normalerweise nicht ganz festen Abschluß der Choanen leicht stören. (Bei manchen gesunden Pferden geht ein Teil des Wassers in Tropfen bis in fadendickem Strahl durch die Nase zurück, besonders wenn sie gierig trinken oder aus niedrig gehaltenem Eimer getränkt werden.)

Schlingstörungen ohne Zurücklaufen der aufgenommenen Nahrungsstoffe oder Flüssigkeiten durch die Nase lassen sich am leichtesten daraus erkennen.

daß die Menge der dargereichten Flüssigkeit trotz dem sichtbaren Saugen oder den löffelnden und leckenden Bewegungen mit der Zunge nicht abnimmt, sondern durch Beimischung von schaumigem Speichel eher noch vermehrt wird.

Jede Form von Schlingstörung bedeutet hauptsächlich für das Pferd eine Gefahr des Fehlschluckens von Speichel, Trinkwasser oder Futterteilen, die dann unter Mitwirkung der mitgeführten Mikroorganismen eine häufig in Gangrän übergehende Entzündung der Schleimhaut der unteren Luftwege und des Lungengewebes hervorrufen. Als Ursache des Fehlschluckens ist zu erblicken ein mangelhafter Abschluß des Kehlkopfeinganges, entsprechend der unzureichenden Vor- und Aufwärtsbewegung des Schlingrachens mitsamt dem Kehlkopfe gegen den heranrückenden Zungengrund, bei mechanischen Hindernissen oder nach dem Wegfall des geordneten Zusammenspieles der beim Abschlingen tätigen Muskeln infolge herabgesetzter Erregbarkeit des Schluckzentrums bei Bulbärlähmung, ferner nach Heraufbeförderung von verschluckten Massen aus der Speiseröhre, manchmal auch zufolge eines mangelhaften Kieferschlusses beim Abschlingen. Der bereits erwähnte verhältnismäßig große Abstand zwischen Kehlkopfeingang und dorsaler Rachenwand bei den Equiden (entsprechend der starken Entwicklung der Unterkieferäste in dorsoventraler Richtung) gibt eine ausreichende Erklärung dafür, warum bei diesen Tieren Schlingstörungen so leicht und häufig einen unzureichenden Kehlkopfabschluß und in dieser Weise Fehlschlucken veranlassen. Bei den Equiden muß namentlich der sich zungengrundwärts verschiebende Kehlkopf die lange Strecke zwischen Kehlkopf und Kronenhöhe des letzten Molarzahnes in der Frontalebene des inneren Augenwinkels zurücklegen.

Bei *Vögeln* vereinigt sich entsprechend dem Mangel eines Gaumensegels die Mundhöhle mit dem Rachen zu einer gemeinsamen, verhältnismäßig weiten Mundrachenhöhle, die sich in die ebenfalls weite und dazu noch stark erweiterungsfähige Speiseröhre fortsetzt und den vorwiegend durch die in ihrem Grundteil sehr bewegliche Zunge oesophaguswärts verschobenen Nahrungsstoffen kein nennenswertes Hindernis entgegensetzt. Gleichzeitig verhindert die schlitzförmige Enge der Choanen das Zurückweichen fester Nahrungsstoffe in die Nasenhöhle, die vollständige Verschließbarkeit des kehldeckenlosen Kehlkopfes durch die Kehlkopfmuskulatur das Verirren von Nahrungsteilen in den Kehlkopf trotz dem Ausbleiben der Erhebung des Kehlkopfes beim Abschlingen. Dem Hineinpressen von Flüssigkeiten in die schlitzförmigen Choanen wird vorgebeugt durch ein rasches Emporheben des in die Flüssigkeit gesenkten Schnabels und das darauffolgende Abfließenlassen der in die Schnabelhöhle gebrachten Flüssigkeit nach dem Oesophagus unter wiederholten Schnabelschlägen und Zungenbewegungen. Diese Verhältnisse bringen es mit sich, daß die Zeichen von gestörtem Abschlingen bei Vögeln selten zum Vorschein kommen.

Erkrankungen der Mundschleimhaut beeinträchtigen die Nahrungs- und Getränkaufnahme, das Kauen und zum Teil auch das Abschlingen in der bereits bekannten Weise. Unter solchen Umständen, aber auch bei Schlingstörungen überhaupt, kommt es leicht zu einer lebhaften *Vermehrung von Mikroorganismen* in den in der Mundhöhle angesammelten Speichelmassen und in den gewucherten und nicht abgestreiften Epithelien. Die dadurch veranlaßte Bildung von Zersetzungsstoffen führt zur Entwicklung einer *oberflächlichen Schleimhautentzündung*. Bei Vögeln, ausnahmsweise auch bei Säugetieren kann sich besonders bei Verfütterung gärungsfähiger Stoffe und beim Aufenthalt in feuchten, ungelüfteten Räumen der *Soorpilz* ansiedeln. Viel eingreifender werden die Verdauungsvorgänge beeinträchtigt durch *tiefgehende Entzündungen* (Krup, Diphtheroid, Noma) und durch *Geschwürsbildung* in der Mundschleimhaut, die auch durch rein fakultativ pathogene Mikroorganismen (Nekrose-, Paratyphus-, Pyogenes-, fusiforme Bacillen, Spirillen, Diplo- und Streptokokken) angeregt werden können, wenn durch Schwächezustände, hochgradige Ernährungs- und Stoffwechselstörungen, schwere Infektionskrankheiten die Widerstandsfähigkeit der Mundschleimhaut herabgesetzt wurde. Daß hierbei auch eine mangelhafte

Durchblutung der Gewebe zufolge von Kreislaufschwäche begünstigend wirkt, ergibt sich aus der Erfahrung, daß solche Veränderungen hauptsächlich in der den Zähnen anliegenden Schleimhaut auftreten. Es besteht weiterhin auch eine durch histogenetisch oder chemisch bedingte Empfindlichkeit der Mundschleimhaut bestimmten *spezifischen Infektionserregern gegenüber* (Stomatitis aphthosa epizootica, Stomatitis pustulosa equi, Rinderpest, Geflügeldiphtherie). So läßt sich deuten auch die Eigentümlichkeit, daß beim *Skorbut der Tiere* gegenüber dem Menschen ein rascher geschwüriger Zerfall des Zahnfleisches meist vermißt wird, ähnlich wie beim experimentellen Skorbut von Meerschweinchen, Kaninchen, Hund und Schwein[1]). Desgleichen dürften bei der Entwicklung der *Stomatitis mercurialis* ebenfalls histogenetische und chemische Eigentümlichkeiten der Mundschleimhaut eine gewisse Rolle spielen, namentlich der Einwanderung von Nekrosebacillen und Staphylokokken in die durch die Quecksilbervergiftung in ihrer Widerstandsfähigkeit geschädigte Schleimhaut nur an bestimmten Stellen Vorschub leisten, beim Hunde namentlich in der Umgebung und Nachbarschaft mit Zahnstein belegter oder überhaupt erkrankter Zähne, beim Rinde am Zahnfleisch besonders der Schneidezähne, sowie an den angrenzenden Teilen der Lippen, der Wangen und der Zungenränder, womit gleichzeitig durch Ablagerung von Schwefelquecksilber eine Schwärzung des Zahnfleisches erkennbar wird, ähnlich wie bei chronischer *Bleivergiftung*, wo in den Papillenspitzen und in den Capillarendothelien des freien Zahnfleischrandes Schwefelblei zur Ablagerung kommt[2]). Sogar die als *pseudoaphthöse Stomatitis* auftretenden Futterschädlichkeiten lassen eine besondere Empfindlichkeit einzelner Schleimhautteile vermuten, da sie gesetzmäßig nur bestimmte Gebiete der Mundschleimhaut (harter Gaumen, zahnloser Rand des Oberkiefers, Innenfläche der Lippen, manchmal auch Zungenrücken) ergreifen. Hiergegen wirken beim Entstehen der Gingivitis ulcerosa (Stomacace) des Hundes, trotzdem sie regelmäßig am freien Zahnfleischrand zu beginnen pflegt, nur örtliche traumatische Einwirkungen der mit Zahnstein stark belegten Zähne mit, wodurch entzündungserregenden Mundbakterien das Eindringen in das gereizte Gewebe ermöglicht wird.

Unregelmäßigkeiten und Erkrankungen der Backzähne[3]) sind sehr häufig beim Pferde und erweisen sich dadurch als nachteilig, daß sie eine unzureichende Nahrungsaufnahme zur Folge haben können, andererseits und hauptsächlich aber eine mangelhafte Zerkleinerung und Einspeichelung der Nahrung veranlassen, die dann eine mechanische Reizung auf die empfindliche Magen- und Darmschleimhaut ausübt, außerdem das Durchtränken der Nahrungsstoffe mit den Verdauungssäften und in dieser Weise deren regelrechte Verdauung und Resorption hindert. Die unverdauten Nahrungsteile werden dann durch die Kleinlebewesen des Magen- und Darmschlauches unter Bildung reizender abnormer Zersetzungsstoffe aufgeschlossen und gespalten.

Die allgemein übliche Fütterung der Pferde mit harten Futtermitteln macht die sehr häufige Erkrankung der Zähne bei dieser Tiergattung und auch die besondere Bedeutung

[1]) Frölich, Th.: Experimentelle Untersuchungen über den infantilen Skorbut. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 72, S. 155. 1912. — Frölich, Th. u. Axel Holst: Über experimentellen Skorbut. Ebenda Bd. 72, S. 1. — Fürst, Valent.: Beiträge zu dem experimentellen Skorbut des Meerschweinchens. Ebenda Bd. 72, S. 121.

[2]) Cadéac, C.: Pathologie interne. 2. Aufl. Bd. I, S. 81. Paris 1908. — Joest, E.: Spezielle pathologische Anatomie der Haustiere. Bd. I, S. 37. Berlin 1919.

[3]) Joest, E.: Spezielle pathologische Anatomie der Haustiere. Bd. I, S. 115—238. Berlin 1919. — Joest, E.: Studien über das Backzahngebiß des Pferdes. Berlin 1922. — Ostertag, R. v.: Krankheiten der Zähne. Bayer u. Fröhners Handb. d. tierärztl. Chir. Bd. III, S. 305—493. Wien u. Leipzig 1910.

der Zahnkrankheiten sowie der verschiedenen sonstigen Zahnunregelmäßigkeiten für die Verdauung verständlich. Bei den Wiederkäuern wird die Tätigkeit der Zähne außer durch die oft entsprechende Zubereitung des Futters auch durch die erweichende Wirkung der Vormagen auf die nach oberflächlichem Kauen verschluckte Nahrung wesentlich entlastet. Auch die nach den einzelnen Tiergattungen mit der verschiedenen Ausgestaltung des Gebisses wechselnde Art und Weise des Kauens hat in dieser Beziehung insofern Bedeutung, als bei Equiden die ebenso vor- und rückwärts wie seitwärts gerichteten Bewegungen der Backzähne durch gewisse Unregelmäßigkeiten des Gebisses am leichtesten schon rein mechanisch gehindert werden, während die nur seitwärts gerichteten Kaubewegungen der Wiederkäuer etwas seltener gefährdet werden, die bei Fleischfressern und dem omnivoren Schwein hauptsächlich vertikalen Bewegungen des Unterkiefers aber durch Unregelmäßigkeiten des Gebisses mechanisch nicht gestört und andererseits viele solcher Unregelmäßigkeiten auch nicht zustande gebracht werden können.

Rein *mechanische Behinderung des Kauens* wird bewerkstelligt durch regelwidrig gestellte, überzählige oder an ihren Reibflächen ausgehöhlte Backzähne, ferner durch das sog. Scherengebiß, wobei die mehr oder weniger schiefgestellten Kauflächen wie Scherenblätter aneinander vorbeigreifen. Auch das kantige Gebiß (vorwiegend aus Schmelz bestehende Kanten und Spitzen am äußeren Rande der maxillaren und an dem inneren Rande der mandibulären Backzähne) kann zum Teil in dieser Weise das Kauen beeinträchtigen. Die Vor- und Rückwärtsbewegungen des Unterkiefers werden gehindert durch das Säge- oder Wiederkäuergebiß (tiefe, querlaufende, glattgeschliffene Rinnen und Kämme an der Kaufläche), das Treppengebiß (stufenförmige Unterbrechungen der von der Seite betrachteten Kauebene der Backzähne infolge ungleichmäßiger Abreibung) und das wellenförmige Gebiß (wellenförmiger Verlauf der von der Seite betrachteten Kauebene sämtlicher Backzähne). Das glatte Gebiß (Verschwinden des Schmelzmantels im höheren Alter oder bei unzureichender Härte des Schmelzes) hindert das Zerreißen und Zermalmen vorwiegend des Körnerfutters und ermöglicht bloß dessen Zerquetschen.

Schmerzhafte Empfindungen beim Kauen entstehen, wenn die Backenschleimhaut oder der Schleimhautüberzug der Zunge durch unregelmäßig gestellte Zähne, durch kantiges oder scharfes Gebiß, durch die zu einer meißelförmigen Schneide geschärften Zähne beim Scherengebiß verletzt, das Zahnfleisch durch überlange antagonistische Zähne gequetscht wird. Ähnliche Folgen hat die Pulpitis nach Eröffnung der Pulpahöhle durch Caries oder Zahnbruch, desgleichen die Periostitis alveolaris (Periodontitis).

Zahncaries kommt bei Tieren selten vor, verhältnismäßig am häufigsten noch bei Tieren mit schmelzhöckerigen Zähnen (Hund, Katze, Affe), weniger häufig bei solchen mit schmelzfaltigen Zähnen (Pferd, Wiederkäuer, Schwein). Nach Joest liegt die Ursache hierfür lediglich darin, daß bei Tieren die mit der Kultur sich mehrenden verschiedenen ungünstigen Einwirkungen auf die Zähne viel seltener in Betracht kommen, daß ferner besonders manche Tiergattungen in verhältnismäßig jungem Alter geschlachtet werden. Malze[1]) fand Zahncaries bei 0,12% der Hunde, besonders bei verzärtelten Stubenhunden des männlichen Geschlechtes, dabei die Seitenflächencaries häufiger als eine solche der Reibefläche. Beim Pferd[2]) geht die Caries häufiger von der Seitenfläche des Alveolarteils des Zahnkörpers sowie von der eigentlichen Zahnwurzel, sehr selten als zentrale Caries von der Pulpahöhle aus. Während beim Pferde die Caries sich hauptsächlich im Zement einzustellen, dabei meist auch weniger in die Tiefe vorzudringen und selten die Eröffnung der Pulpahöhle zu veranlassen pflegt, beginnt sie bei den Fleischfressern und den Affen im Schmelzüberzug und er-

[1]) Malze, A.: Beiträge zu den Zahnkrankheiten des Hundes. Dissert. Berlin 1914.
[2]) Kahner, Br.: Beiträge zur Ätiologie der Zahncaries beim Pferde. Monatshefte f. prakt. Tierheilk. Bd. 26, S. 132. 1915.

öffnet häufig die Pulpahöhle. Beim Hunde und Pferde verläuft sie in der Regel als Caries sicca und wird durch verschiedene Mikroorganismen hervorgerufen, die einerseits eine saure Gärung von Nahrungsresten und so eine Entkalkung des Zahnzementes und des Schmelzes veranlassen, andererseits die entkalkten Teile auflösende proteolytische Fermente bilden, ähnlich wie beim Menschen.

Die nur beim Pferd und Hund häufige *Periodontitis* (Periostitis alveolaris) stellt beim Pferde die häufigste Form der Zahnerkrankungen dar, und entsteht im Gegensatz zum Menschen hauptsächlich durch eine Infektion vom Alveolarrande, viel seltener von der Pulpa aus (in der Regel nach deren Eröffnung).

Zahnsteine sind sehr häufig bei Pferd und Hund[1]). Beier fand sie bei 88,33% aller Pferde und bei 33,47% aller Hunde, Wittmann ebenfalls oft bei diesen Tiergattungen, selten bei Katzen und niemals beim Schwein. Namentlich im vorgerückten Alter bilden sie sich sehr häufig, dabei fast ausnahmslos an der buccalen und labialen, selten an der lingualen Fläche der Zähne, mit Vorliebe ferner an Zähnen, die sich in der Nähe der Mündung der Ausführungsgänge für die Speicheldrüsen befinden (die maxillaren Prämolaren beim Pferd, die maxillaren Hakenzähne beim Hund) oder an solchen Stellen, die ihrer mehr geschützten Lage entsprechend dem längeren Verweilen von Speichel Vorschub leisten (die vertikalen Rinnen an der buccalen Fläche der Backzähne, die Hakenzähne). Ihrer chemischen Zusammensetzung nach dürften die Zahnsteine als Speichelsteine auf den Zähnen angesehen werden (Joest), insofern als sie beim Pferde hauptsächlich aus kohlensaurem Kalk (71—87%), beim Hunde aus Calciumphosphat (41%) und Calciumcarbonat (32—51%) neben 1—2,5% (Pferd) bis 9% (Hund) Wasser, geringen Mengen wasserlöslicher Salze (KCl, K_2SO_4 beim Pferde, NaCl, KCl beim Hunde) sowie von Schwefel und aus einem organischen Gerüst (rund 2—15%) bestehen. Sie dürften durch Abscheidung von Calciumcarbonat aus dem sich stellenweise anstauenden Speichel unter Abgabe von CO_2 und durch Mitreißen von organischen Stoffen entstehen, wobei aber auch Bakterienwirkungen (bei entzündlichen Zuständen der Mundschleimhaut) sowie die Zusammensetzung (namentlich der Kalkgehalt) der Nahrung beteiligt sein dürften. Zahnsteine sind übrigens beim Pferde fast durchweg belanglos, wogegen sie beim Hunde häufig Störungen der Verdauungsvorgänge verursachen, weil sie das Zahnfleisch vom Zahnhalse zurückdrängen, damit das Alveolarperiost freilegen und in dieser Weise zur Entwicklung einer Gingivitis und Alveolarperiostitis Anlaß geben.

Braune Zahnbeläge in Form einer braunen bis schwärzlichen, unmittelbar am Zahnfleischrande am stärksten ausgeprägten Verfärbung des Zementes oder des Schmelzüberzuges finden sich bei allen Haussäugern sehr häufig. Waldmann[2]) traf sie an bei 63,58% aller untersuchten Pferde und bei 36,82% aller Hunde. Auch bei den Wiederkäuern sind sie eine ganz gewöhnliche Erscheinung. Sie bestehen fast nur aus Mikroben und können Zahncaries veranlassen.

Durch *rachitische und osteomalacische Zahnveränderungen* werden bei Tieren ebenfalls häufig Verdauungsstörungen hervorgerufen. Die mitunter honigwabenähnliche Beschaffenheit oder ausnahmsweise das Fehlen des Schmelzes[3]) (auch bei experimenteller Rachitis bekannt) scheint das Kauen nicht merklich zu stören, im Gegensatze zur Lockerung der Zähne infolge rachitischer oder osteomalacischer Erweichung und Auftreibung der Kieferknochen (Ostitis fibrosa), deren nachteiliger Einfluß dadurch noch weiter gesteigert wird, daß die Weichheit der Kieferknochen zu Zerrungen von sensiblen Nervenendigungen beim Kauen Anlaß gibt, die gleichzeitige Vorwölbung des harten Gaumens außerdem das gegenseitige Berühren der Backzahnreihen, den Kieferschluß und die Bewegungen der Zunge beeinträchtigt.

In den **krankhaften Veränderungen der Zunge** bestehen nach den einzelnen Tiergattungen manche Unterschiede. Ein dem bei Menschen vorkommenden entsprechender *Zungenbelag* (belegte Zunge) aus gewucherten und abgestoßenen Epithelien kommt nur bei Pfred und Hund vor, wogegen bei Rind und Katze unter ähnlichen Umständen die sog. *Bürstenzunge* in die Erscheinung tritt, ein

[1]) Beier, Fr.: Untersuchungen über die Zahnsteine beim Pferde und Hunde. Monatshefte f. prakt. Tierheilk. Bd. 26, S. 15. 1915. — Wittmann: Untersuchungen über Zahnsteine und deren chemische Zusammensetzung bei Haussäugern. Dissert. Leipzig 1908.

[2]) Waldmann, H.: Untersuchungen über die braunen Zahnbeläge usw. Monatshefte f. prakt. Tierheilk. Bd. 26, S. 219. 1915.

[3]) Preuss: Veränderungen der Zähne bei der Kieferrachitis des Schweines. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 35, S. 561. 1909.

weißes oder gelbliches Aussehen mit rauher Beschaffenheit des Zungenrückens infolge von Wucherung der Epithelien der bei diesen Tiergattungen stärker entwickelten fadenförmigen Papillen. Bei Vögeln erhält der schon unter gesunden Verhältnissen weißlich gefärbte und harte Schleimhautüberzug durch weitere Wucherung und Eintrocknung der verhornten Epithelien (bei Atmung durch offenen Schnabel) einen pseudomembranähnlichen trockenen Überzug auch an der Unterseite, der von Laien als *Pips* (Pellicula) bezeichnet wird. Hiergegen stellt ein normales Gebilde dar der sog. *Tollwurm* (Lyssa) an der Unterseite der Zungenspitze bei den Fleischfressern, wo er in der Mittellinie als ein spindelförmiger, weiß durchscheinender (Katze) oder sich vorwölbender (Hund), palpierbarer Strang zu erkennen ist[1]).

Eine weitere Besonderheit ist das *traumatische Zungenrückengeschwür beim Rinde* (sog. Futterloch), das von der Mitte des 2. Lebensjahres an mit zunehmendem Alter immer häufiger auftritt, bei 8—10 Jahre alten Tieren nur selten vermißt wird, im ganzen aber seine Häufigkeit nach den verschiedenen Gegenden, wohl im Zusammenhang mit der Verschiedenheit in der Fütterung, wechselt (in Budapest bis zu 33%, in Schweden 16,6%, in Berlin 9% aller Rinder ergriffen), im übrigen aber fast ausnahmslos nur bei Trockenfütterung zur Entwicklung kommt. Die Grundlage dafür bilden Verletzungen der Schleimhaut in der Zungenrückengrube vor und unter dem den Rindern eigentümlichen Zungenwulst. Beim Ausstrecken der Zunge zum Ergreifen des Futters öffnet sich nämlich die Zungenrückengrube, schließt sich dann aber beim Einziehen der Zunge und bei deren Bewegungen während des Kauens und Schluckens wieder, um dann entsprechend den von der Zungenspitze unabhängigen lebhaften Bewegungen des Zungenwulstes beim Kauen wiederholt geöffnet und geschlossen zu werden, wobei harte und spitze Nahrungsteile leicht in die Schleimhaut hineingespießt werden und sehr häufig Actinomycespilze und Eitererreger in die verletzte Schleimhaut führen. Die so entstandene wunde Fläche nimmt mit der Zeit mehr oder weniger zu und beeinträchtigt bisweilen die Nahrungsaufnahme[2]).

Ebenfalls als eine Eigentümlichkeit des Rindes entwickelt sich die sog. *Holzzunge*, eine chronische indurative Glossitis meist auf aktinomykotischer Grundlage, seltener infolge einer starken Sarcosporidieninvasion und zum Teil auf nicht näher bekannter Grundlage. Sie beeinträchtigt das Ergreifen des Futters und das Abschlingen, fernerhin das Wiederkauen. Ähnliche Folgen hat die *sklerotische Zungenatrophie* nach lange fortgesetzter Jodbehandlung der Holzzunge.

Durch **Veränderungen des Speichels** wird hauptsächlich rein mechanisch, zum Teil aber auch durch chemische Wirkungen die Verdauung gestört oder geändert. Eine *Verminderung des Gesamtspeichels*, der ein Gemenge von Parotideal-, Submaxillar-, Sublingualspeichel und von Mundschleim aus den Lippen-, Backen- und Gaumendrüsen darstellt, tritt auf im Anfang hochfieberhafter Krankheiten sowie einer akuten Stomatitis, desgleichen nach stomachaler oder subcutaner Verabfolgung von Atropin (von Pferdehändlern zuweilen zur vorübergehenden Beseitigung der unter dem Namen Dämpfigkeit bekannten chronischen Dyspnoe meist zufolge von chronischem Lungenemphysem betrügerischerweise vorgenommen), außerdem bei Krankheiten mit starken Wasser-

[1]) Risberg, A.: Ein Beitrag zur Frage des Baues der Lyssa bei Säugetieren. Dissert. Zürich 1918. — Lichtensteiger, A.: Entwicklung der Mediangebilde in der Zunge von Hund, Katze und Schwein. Dissert. Zürich 1918.

[2]) Breuer, Ad.: Über die Entstehung der Zungenaktinomykose der Rinder. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 11, S. 175. 1901. — Stålfors, H.: Untersuchungen über die Zungenwunde des Rindes. Stockholm 1915.

verlusten (Diarrhöe, Polyurie, Nierencirrhose, Diabetes). Unter solchen Umständen kann beim Kauen die Nahrung nicht genügend mit Speichel durchtränkt und der Bissen schlüpfrig gemacht werden, der letztere bleibt daher leicht in der Speiseröhre stecken. Ähnliches ereignet sich bisweilen auch bei gesunden Pferden, wenn sie nach langem Hungern gierig Trockenfutter aufnehmen, es während des abgekürzten Kauens nur unzureichend mit dem beim Beginn des Kauens auch sonst noch spärlichen und wenig schleimhaltigen Speichel durchtränken. Bei den Herbivoren ist auch die nachteilige Wirkung auf die Erweichung, Aufschließung, Auflösung und Fortbewegung des Mageninhaltes wesentlich, insofern als dazu unter normalen Verhältnissen täglich Speichelmengen bis zu 40—60 kg verbraucht werden. Dauernde Trockenheit der Mundschleimhaut wirkt des weiteren herabsetzend auf den Appetit und erleichtert das Eindringen von Mundbakterien in die Schleimhaut.

Bei *Vermehrung des Mundspeichels* entleert sich der Speichel zum Teil auch aus der Mundspalte (Speichelfluß, Ptyalismus, Sialorrhöe). Es liegt hierbei nur in einem Teil der Fälle eine vermehrte Speichelabsonderung vor, die sich teils reflektorisch, teils auf einen entzündlichen Reiz hin einstellt (Stomatitis, Pharyngitis, Speicheldrüsenentzündung), des weiteren unter dem Einflusse das parasympathische Nervensystem erregender Giftstoffe (Arekolin, Pilocarpin) und des Quecksilbers zustande kommt. Ein reflektorischer Ptyalismus kommt auch bei gewissen Magenerkrankungen vor, so namentlich ziemlich regelmäßig in Begleitung der Gastritis hyperplastica des Pferdes und hier auch mit sehr häufigem, in der Minute bis zu 100mal wiederholtem Abschlucken von Speichel (Syalophagia) unter leckenden oder saugenden Bewegungen mit der Zunge[1]). Bei Hunden und Katzen rufen Einträufelungen von Atropin in den Lidsack dadurch regelmäßig Ptyalismus hervor, daß das auf dem Wege des Tränenkanals und der Nasenhöhle in den Rachen gelangte Atropin eine örtliche Reizung auf die Pharynxschleimhaut übt und in dieser Weise reflektorisch eine vermehrte Speichelabsonderung veranlaßt[2]). Ausnahmsweise scheinen gewisse Geruchsreize bei besonders erregbarem Nervensystem wirksam zu sein, da in Anackers Falle ein Pferd jedesmal Ptyalismus zeigte, wenn es in die Abdeckerei geführt wurde. Häufig liegen dem Speichelfluß Schlingstörungen zugrunde (s. S. 1049).

Der *Nachteil des Ptyalismus* besteht zunächst in Beeinträchtigung der mechanischen und physikalischen Verdauungsvorgänge im Magen, wie bei vermehrter Speichelabsonderung. Daneben werden aber auch im Chemismus der Magenverdauung Änderungen hervorgebracht, insbesondere bei den Pflanzenfressern und dem Schwein, wo der Speichel während der ziemlich langen Zeitdauer der rein oder vorwiegend amylolytischen Magenverdauung eine wichtige Rolle spielt.

Von *Änderungen in der Zusammensetzung des Speichels* wichtig ist das Übergehen von Alkaloiden in den Speichel, so namentlich beim *Doping*[3]) der Rennpferde zur vorübergehenden Steigerung der Leistungsfähigkeit durch Nervenreize (Strychnin, Heroin, Cocain u. a.), in deren Speichel sich dann die betreffenden Alkaloiden oder mindestens Alkaloidgruppen mit besonderem Verfahren nachweisen lassen. Das Übergehen von Quecksilber, Jod, Brom in den Speichel ist hinreichend bekannt. Von der größten praktischen Bedeutung ist die *Ausscheidung des Lyssavirus mit dem Speichel.*

[1]) Petit, Germain u. Breton: Gastrite hypertrophiante. Bull. de la soc. centr. de méd. vét. 1907, S. 405 u. 510. — Pécus: Diagnostic de quelques gastropathies chroniques du cheval. Ebenda 1913, S. 45.

[2]) Doeve: Die abnormen Kaubewegungen mit erhöhter Salivation usw. Zeitschr. f. Tiermed. Bd. 18, S. 77. 1914.

[3]) Magyary-Kossa, J.: Doping. Állat. Lapok 1918, S. 77.

Speichelsteine [Syalolithen[1])] bilden sich in den Ausführungsgängen der Speicheldrüsen, am häufigsten im Ductus parotideus, weniger häufig im Ductus submaxillaris und nur sehr selten in irgendeinem der Glandula sublingualis, hauptsächlich ferner bei den Pflanzenfressern, sehr selten beim Schwein. Am Durchschnitt erkennt man in ihrer Mitte gewöhnlich einen Fremdkörper (meist Futterteilchen), und um diesen herum eine konzentrische Schichtung. Sie werden zusammengesetzt aus den Salzen des Speichels (je nach der Art der Speicheldrüse und der Beschaffenheit der Nahrung: Calciumcarbonat 72—90%, Calciumphosphat 3—10%) und aus einem organischen Gerüst (9—14%). Sie erzeugen gewöhnlich keinerlei Störungen.

Über den Einfluß der **Erkrankungen des Rachens** auf den Ablauf der Verdauungsvorgänge wurde bereits im Zusammenhang mit den Schlingstörungen berichtet (s. S. 1049). An dieser Stelle sollen nur noch einige Verschiedenheiten gegenüber dem Menschen angeführt werden. Das unverhältnismäßig häufigere Vorkommen einer Pharyngitis mit Angina beim Pferd und Schwein dürfte zum Teil herrühren von dem Vorhandensein zahlreiche und tiefe Mandelgrübchen tragender Tonsillae palatinae, die viel leichter Infektionserregern den Eintritt gewähren können, da ihre Fossulae eine besonders günstige Vermehrungsstätte für Mikroorganismen bilden und deren Verschleppung in das darunter liegende Gewebe durch ihre frei mündenden Stomaten erleichtern. Der Pharyngitis beim Pferde schließt sich gewöhnlich ein Empyem des Luftsackes an (s. S. 1049), das seinerseits die vorhandenen Schlingstörungen steigert und auch nach dem Ausheilen der Pharyngitis noch andauern läßt. Über das Vorkommen einer adenoiden Vegetation (Hyperplasie) der sonst nur schwach entwickelten Rachentonsillen bei Tieren liegen keine Beobachtungen vor.

Krankhafte Zustände im Oesophagus[2]) dürften in Form einer motorischen Neurose als *Oesophagismus*[3]) höchstens sehr selten vorkommen bei Tieren mit besonders leicht erregbarem Nervensystem, wo der durch die durchgehenden Bissen erzeugte Dehnungsreiz besonders zu Beginn der Nahrungsaufnahme, desgleichen das Abschlingen von kaltem Wasser oder von heißem Getränk in der Längs- und Kreismuskulatur irgendeines Speiseröhrenabschnittes eine Dauerkontraktion anregt. Gewöhnlich ist der Speiseröhrenkrampf eine *Begleiterscheinung* organischer Oesophaguserkrankungen (Verletzung, Obturation, Entzündung, Stenose, Ektasie), solcher des Zentralnervensystems (Lyssa, Tetanus) und vielleicht auch des Vagus. Die manchmal beim Pferd nach einer Morphiuminjektion, Chloroform- oder Chloralhydratnarkose beobachteten ähnlichen Anfälle dürften eher aus einer vorübergehenden funktionellen Schädigung des Schluckzentrums hervorgegangen sein. Durch Speiseröhrenkrampf wird das Hindurchgehen von Bissen und Flüssigkeiten für die Dauer des Anfalles, die gewöhnlich nur einige bis mehrere Minuten, selten bis Stunden zu betragen pflegt, verhindert (Dysphagia spastica). Es wurden auch einige chronische Fälle beschrieben (Ries, Cadéac, Friedberger, Holwede).

Lähmung der Speiseröhre kommt meist nur zusammen mit Rachenlähmung vor bei gewissen Erkrankungen des Zentralnervensystems (Meningo-Encephalo-

[1]) König, G.: Speichelsteine. Bayer u. Fröhners Handb. d. tierärztl. Chir. Bd. III, T. 1, S. 124. — Joest, E.: Spezielle pathologische Anatomie der Haustiere. Bd. I, S. 16. 1919.

[2]) Über physiologische und pathologische Verhältnisse der Speiseröhre s. L. R. Müller: Das vegetative Nervensystem. Berlin 1920. — Ellenberger u. Scheunert: Lehrbuch der vergleichenden Physiologie der Haussäugetiere. 2. Aufl. Berlin 1920. — Mohr, L.: Erkrankungen des Oesophagus. Mohr-Staehelins Handb. d. inn. Med. Bd. III, S. 226. Berlin 1918. — Joest, E.: Spezielle pathologische Anatomie der Haustiere. Bd. I, S. 239. Berlin 1919.

[3]) Cadéac, C.: Pathol. int. des animaux dom. Bd. I, S. 229. Paris 1908. — Ries, J. N.: Spasmes laryngo-pharyngo-oesophagiens chez le cheval. Recueil de méd. vét. 1913, S. 629; 1914, S. 362. — Holwede: Schlundkrampf beim Pferd. Zeitschr. f. Veterinärkunde 1911, S. 130. — Grosser: Erkrankungen des Oesophagus. Dissert. Dresden u. Leipzig 1919,

myelitis, fortschreitende Bulbärparalyse, enzootische Bulbärlähmung, Lyssa), möglicherweise jedoch auch im Anschluß an krankhafte Zustände im Vagus, Recurrens oder im Plexus oesophageus, da Oesophaguslähmung für sich bisher nur beim Pferd beobachtet worden zu sein scheint, wo funktionelle und organische Erkrankungen im Vagus oder in dessen Ästen häufig vorkommen.

An das Vorkommen einer *Atonie der Speiseröhrenmuskulatur* läßt denken die beim Pferd verzeichnete idiopathische Dilatation der Speiseröhre ohne gleichzeitige Hypertrophie der Muskulatur. Sie dürfte aus einem allgemeinen Kräfteverfall im vorgerückten Alter bei herabgekommenen Tieren, unter Umständen auch aus Innervationsstörungen (Vagus) hervorgehen und führt schließlich zu einer Erweiterung der Speiseröhre.

Als das häufigste Durchgangshindernis kommt in Betracht die *Verlegung der Speiseröhre* durch mangelhaft zerkleinerte, rauhe oder spitze Nahrungsteile, zu große und trockene Bissen, verschluckte oder ausnahmsweise aus dem Magen dahin gelangte Fremdkörper. Manchmal bleibt die Obturation unvollständig, wenn sich in der Speiseröhre platte, dünne, walzenförmige oder ringförmig ausgehöhlte Gegenstände (Knochen-, Knorpelplatten, Nadel, Nägel, Fischgräte, Wirbel, ein ringförmiges Stück der Aorta) festgesetzt haben, wo dann Gase, Flüssigkeiten und dünnbreiige Stoffe mehr oder weniger ungehindert durchgehen können, während dickbreiige und feste Bissen vor dem Hindernis angehalten werden und die Verlegung nachträglich zu einer vollständigen umwandeln. Ein Verschluß der Lichtung der Speiseröhre entsteht beim Schwein auch durch Hineingelangen fester Stoffe in die dieser Tiergattung eigentümliche Rachentasche, eine magenwärts gerichtete, sackartige, blinde Ausbuchtung der Rachenschleimhaut zwischen dem Anfangsteil der Speiseröhre und der Halswirbelsäule. Die unter solchen Umständen gedehnte Rachentasche drückt den Anfangsteil der Speiseröhre zusammen und macht sie undurchgängig.

Durch den Dehnungsreiz und durch den Anstoß der neu ankommenden Bissen werden im Bereiche der Verlegung wiederkehrende Dauerkrämpfe der Oesophagusmuskulatur veranlaßt, die ähnlich wie in Kahns und Meltzers Tierversuchen[1]) um so häufiger, andauernder und kräftiger zu sein pflegen, je näher an der Kardia sich die Verlegungsstelle befindet. Unter solchen Umständen kommt es ferner nicht selten zu einer antiperistaltischen Bewegung mit Regurgitation der vor dem Hindernis angesammelten, Nahrungsteile enthaltenden Speichelmassen. Die zeitweiligen tetanischen Muskelkontraktionen erzeugen für ihre Dauer eine Schmerzempfindung, die in Verbindung mit dem durch die Dehnung der Speiseröhrenwand hervorgebrachten Fremdkörpergefühl die Tiere zur Äußerung von Unruhe und zum Ausführen mannigfaltiger Hilfsbewegungen zum Weiterschieben des Hindernisses veranlaßt (wiederholtes, kräftiges, leeres Schlucken und Kauen, kräftiges Einbiegen des Halses, Strecken der Zunge).

Die im ganzen nicht häufigen *Stenosen der Speiseröhre* bieten sich dar als Obturationsstenosen (Geschwülste, Abscesse, Parasiten, selten Narbenstriktur) oder als Druckstenosen bei anstoßenden tumorartigen Gebilden außerhalb der Speiseröhre (am häufigsten Umfangsvermehrung der tuberkulös erkrankten hinteren mediastinalen oder seltener der peribronchialen Lymphknoten). Bei den Wiederkäuern wirken schon geringgradige Verengerungen nachteilig durch Behinderung des nur unter einem niedrigen Druck vor sich gehenden Rülpsens. Etwas höhergradige Stenosen erzeugen aber bei beliebigen Tiergattungen Schluckstörungen und beeinträchtigen bei den Wiederkäuern auch das Hinaufbefördern

[1]) Kahn, R. H.: Studien über den Schluckreflex. Engelmanns Arch. f. Physiol. 1906. S. 355 u. 362. — Meltzer, S. J.: Ein Beitrag zur Kenntnis der Reflexvorgänge im Oesophagus. Zentralbl. f. Physiol. 1905, S. 993.

von Bissen zum Wiederkauen. Solange an der stenosierten Stelle Bissen angehalten werden, gleichen die Folgen denen einer Obturation durch steckengebliebene Fremdkörper, nur gelingt es hier den durch die liegengebliebenen Bissen ausgelösten krampfhaften Kontraktionen der Speiseröhrenmuskulatur sowie der Hilfstätigkeit der Rachen- und Halsmuskeln nach einer verschieden langen Zeit, den Bissen durch die verengte Stelle durchzupressen, worauf das Abschlucken eine Zeitlang wieder ungestört vor sich gehen kann. Bei einer Dauer von mindestens 3—4 Wochen hypertrophiert die Muskulatur oberhalb der Stenose.

Auf das Vorkommen von einem *Kardiakrampf* beim Pferde gestatten zu schließen die Beobachtungen über eine vor dem Zwerchfell auftretende, halswärts allmählich abnehmende, gewöhnlich recht ansehnliche Hypertrophie der Speiseröhrenmuskulatur ohne nachweisbare anatomische Grundlage. In ähnlichem Sinne scheint zu sprechen die Beobachtung von zeitweiligen, nach dem Einführen eines Fingers in die Kardia sich verstärkenden antiperistaltischen Bewegungen der Speiseröhre ohne sonstige Veränderungen bei einem zu Lebzeiten die Erscheinungen von Oesophagusstenose darbietenden Pferde[1]). Die bei dieser Tiergattung häufigen Erscheinungen einer funktionellen oder organischen Vaguserkrankung ließen sich gut in Einklang bringen mit einer gleichen Erkrankung der Speiseröhrenäste des Vagus.

Allseitige Erweiterung (Ectasia) sowie *einseitige Ausbuchtung* (Divertikel) der Speiseröhrenwand ist bei Tieren selten. *Primäre Ektasien* dürften die Folgen von Atonie der Speiseröhrenmuskulatur (s. S. 1057) oder eines chronischen Kardiospasmus darstellen, wo dann eine Muskelhypertrophie nur im letzten Falle vorhanden zu sein pflegt. Häufiger kommt eine *Stauungsektasie* vor bei Weghindernissen, wo sie bei Verlegung durch Fremdkörper bereits in 2—5 Tagen entwickelt sein kann unter dem dehnenden und die Widerstandsfähigkeit der Muskulatur herabsetzenden Einfluß der angestauten Bissen und Speichelmassen sowie der sich darin bildenden gasförmigen Zersetzungsstoffe. Ebenfalls rasch, aber selten bildet sich nach zufallsweise gürtelförmigen Zusammenhangstrennungen der Muskulatur im Halsteil der Speiseröhre dadurch eine umschriebene Ektasie, daß dort die peristaltische Welle unterbrochen wird und darauf eine Ansammlung von Nahrungsteilen erfolgt.

Die langsam entstehenden Ektasien finden sich rachenwärts von langdauernden Stenosen, wenn daselbst die Muskulatur schließlich zu erlahmen beginnt, und infolgedessen durch die gestauten Futtermassen immer mehr überdehnt, daneben ferner oft auch ihre Widerstandsfähigkeit durch hinzutretende Entzündungsvorgänge vermindert wird. Joest sah bei Wiederkäuern eine Ektasie auch magenwärts von der Stenosenstelle, entstanden unter der dehnenden Wirkung der beim Wiederkauen aus den Vormagen rejizierten und an der Stenose angehaltenen Bissen.

Von *Divertikeln* wurden sog. Traktionsdivertikel nur ausnahmsweise beim Hund verzeichnet. Etwas häufiger sind Pulsionsdivertikel nach Auseinanderweichen der Muskulatur unter dem Druck steckengebliebener Fremdkörper oder Bissen zufolge der dehnenden Wirkung angestauter Inhaltsmassen vor einer Stenose oder vor der Kardia bei deren Krampf, nach Zusammenhangstrennungen der Muskulatur. Während Traktionsdivertikel aus allen drei Schichten der Speiseröhre bestehen, lassen Pulsionsdivertikel eine Muskelschicht vermissen.

Die *Folgen von Ektasien und Divertikeln der Speiseröhre* bestehen in einer eigentümlichen Störung des Abschlingens. Bei *Ektasien* bleiben die Bissen im Bereiche der Erweiterung einfach liegen und sammeln sich dort allmählich an,

[1]) Woodruff, H.: Diseased conditions of the Oesophagus. Journ. of comp. pathol. a. therapeut. Bd. 15, S. 77. 1902.

weil die peristaltische Welle in der tonuslosen, erschlafften Muskulatur erlischt. Erst nachdem die Bissen die Ektasie allmählich vollständig ausgefüllt und die Speiseröhrenwand in einen Spannungszustand versetzt haben, erlangt die Muskulatur im Bereiche der Ektasie den zum Wirksamwerden des Dehnungsreizes nötigen Tonus. Hierdurch entsteht die Empfindung des Völligseins in der Speiseröhre, die das Tier zum Einstellen der weiteren Nahrungsaufnahme veranlaßt. Die unter dem nunmehr wirksam gewordenen Dehnungsreiz wiederholt eintretenden und schmerzlichen krampfhaften Muskelkontraktionen bewirken ferner eine allmähliche Weiterbeförderung der gestauten Inhaltsmassen nach dem Magen zu oder in der entgegengesetzten Richtung nach der Mundhöhle, woran sich im letzten Falle auch antiperistaltische Bewegungen beteiligen können. Stets greifen aber gleichzeitig auch die verschiedenen Hilfsmuskeln in Form von wiederholtem leerem Abschlucken, ausgiebigem Senken und Beugen des Kopfes und Halses ein. Dementsprechend werden unter Umständen ganz ansehnliche Mengen zersetzter Nahrungsstoffe durch den Mund in die Außenwelt befördert. Nach der in dieser Weise erfolgten Entleerung der Ektasie wird die Nahrungsaufnahme eine Zeitlang wieder fortgesetzt. Da aber solche Tiere niemals imstande sind, ihren Hunger vollkommen zu stillen, so beginnt die nächste Futteraufnahme oft mit wahrem Heißhunger. Das Trinken kann besonders zu Beginn bloß unmittelbar oder kurz nach der Fütterung sich gestört zeigen, wo die Ektasie mit Futtermassen ausgefüllt ist. Nach der schließlich vollständigen Erlahmung der Muskulatur bleiben die Bissen für die Dauer in der Ektasie liegen, wo dann Futter- und Wasseraufnahme ganz unmöglich wird.

Die *Divertikel* erzeugen dadurch ein zeitweilig wiederkehrendes Hindernis, daß sie den mit ihnen in Verbindung stehenden Abschnitt der Speiseröhre komprimieren, wenn sie mit Futterbissen oder mit Flüssigkeit, die sich bei ihrem Vorbeigleiten in sie verirren, ausgefüllt worden sind. Unter dem Einfluß des dabei entstandenen Dehnungsreizes stellen sich in der etwa vorhandenen Muskulatur des Divertikels wiederkehrende krampfhafte Kontraktionen ein, denen es mit den gleichzeitigen, reflektorisch angeregten kräftigen Hilfsbewegungen der Schling- und Halsmuskeln und mit dem zeitweiligen Würgen schließlich gelingt, die Inhaltsmassen mindestens teilweise magen- oder mundhöhlenwärts zu entleeren und den Weg wieder freizumachen.

Die *Unterscheidung von Inhaltsmassen aus der Speiseröhre von erbrochenem Mageninhalt* durch das Fehlen von Salzsäure und von Magenfermenten ist nur bei den Equiden, dem Schwein und den Fleischfressern, nicht aber bei den Wiederkäuern möglich, da bei diesen beim Erbrechen nur der salzsäurefreie Vormageninhalt herausbefördert wird. Auch das Fehlen oder das Vorhandensein typischer Brechbewegungen kann hier nicht maßgebend sein, da bei Durchgangshindernissen in der Speiseröhre echte Brechbewegungen und Nausea ohne Herausbeförderung von Mageninhalt recht häufig beobachtet werden.

Die *Gefährdung der Speiseröhrenwand bei Durchgangshindernissen* besteht darin, daß durch die sich zersetzenden Inhaltsmassen, durch den Druck festgesetzter Fremdkörper und durch die Überdehnung Entzündungsvorgänge, Nekrose, das Auseinanderweichen der Muskulatur entstehen können oder die Wandung mitunter im ganzen durchreißt und den Inhalt in das periösophageale Bindegewebe oder in die Pleurahöhle heraustreten läßt. Auch eine Kompression von Nachbarorganen (Kehlkopf, Trachea, Nervus recurrens, Aorta, Rückenwirbel) kann die Folge sein.

Als eine physiologische Ektasie- oder Divertikelbildung der Speiseröhre läßt sich auffassen der **Kropf bei Vögeln,** der bei den hühnerartigen Vögeln und Tauben eine sackförmige, ein- oder zweiseitige Ausbuchtung des Halsabschnittes, den eigentlichen Kropf (Ingluvies),

darstellt, während bei den Wasservögeln (Gans, Ente) der sog. Kropf eigentlich eine allseitige, gleich hinter dem Rachen beginnende, spindelförmige Erweiterung, somit eine physiologische Ektasie bildet. Der Kropf ist nicht nur als Nahrungsspeicher und Füllvorrichtung für den Drüsenmagen in der Weise tätig, daß in ihm die Nahrung unter der Einwirkung des aufgenommenen Wassers, des Speichels und des an Ort und Stelle abgesonderten Schleimes erweicht wird, sondern es unterliegt in ihm die Nahrung auch verschiedenen Spaltungen durch proteo- und amylolytische Enzyme der Nahrung sowie durch Mikroorganismen. Bei Tauben beiden Geschlechtes fällt ihm außerdem während und kurz nach der Brutzeit die wichtige Aufgabe zu, durch Verfettung des gewucherten Oberflächenepithels in den Nebentaschen die sog. Kropfmilch, eine weiße, schmierig-krümelige Masse zur Ernährung der Jungen zu bilden.

Die *Erkrankungen des Kropfes* sind zum Teil entzündlicher Natur nach Abschürfungen der Schleimhaut durch Fremdkörper, nach Aufnahme faulender Stoffe, leicht gärender, bei Hühnern auch saftreicher, blättriger Nahrung oder mancher Giftstoffe, bei Tauben ferner während der Brutzeit, wenn nach frühzeitiger Wegnahme der Jungen die sog. Kropfmilch sich ansammelt und der Zersetzung anheimfällt. Häufig spielen auch tierische und pflanzliche Parasiten (Nemathelminthen, Soorpilz) eine Rolle. Durch die im entzündlich veränderten Kropf sich bildenden Zersetzungs- und Gärungsstoffe wird einerseits der Drüsenmagen sowie der Darm gefährdet, andererseits eine atonische Erschlaffung der Kropfmuskulatur zustande gebracht. Dementsprechend fühlt sich ein solcher Kropf mehr oder weniger puffig und weich an (sog. *weicher Kropf*), bei langem Bestehen oder nach mehrmaligen Rückfällen kann er sogar einen großen heruntergesunkenen Sack bilden (sog. *Hängekropf*, Ptosis ingluviei). Bei langer Dauer führt ferner der Kropfkatarrh leicht zur Erschöpfung durch die dauernde Appetitlosigkeit, die Störung der Spaltungsvorgänge und die Behinderung der Kropfentleerung nach dem Magen zu.

Das *Vollstopfen des Kropfes* entsteht durch Überfütterung mit trockenem Körnerfutter, Insekten, Häckselfutter, nach Aufnahme sich leicht verfilzender Stoffe (dürres Gras, Bindfaden, Werg), größerer Fremdkörper, einer für die betreffende Vogelart ungeeigneten Nahrung (bei Hühnern breiige Stoffe, bei Wasservögeln kieselsäurereiche Wasserpflanzen). Die Folgen sind zum Teil denen beim Kropfkatarrh ähnlich, der Kropf zeigt sich aber hier gleich vom Beginn an ansehnlich vergrößert und fühlt sich meist mehr oder weniger derb an (sog. *harter Kropf*). Außerdem wird nicht selten die Trachea mitsamt den großen Blutgefäßen zusammengedrückt und in dieser Weise rascher Erstickungstod veranlaßt, namentlich bei Wasservögeln, wo der eine einfache Ektasie darstellende Kropf sich in allen Richtungen gleichmäßig auszudehnen bestrebt ist. Auch eine Aspirationspneumonie durch Regurgitation, ab und zu ferner Perforation der Kropfwand, bei längerer Dauer Hängekropf können die Folge sein.

3. Pathologie der Magenverdauung.

a) Pathologie der Vormagen bei den Wiederkäuern.

Die 3 Vormagen (Pansen, Haube, Psalter) sind von ausschlaggebender Bedeutung zunächst als Nahrungsspeicher und Füllvorrichtungen, desgleichen als Pufferorgane für den eigentlichen Magen, den Labmagen und somit auch für den Darm, weiterhin aber auch nicht minder wichtig für die chemischen Vorgänge der Verdauung. Die während der Futteraufnahme nur oberflächlich und grob zerkleinerte, unzureichend eingespeichelte Nahrung wird in verhältnismäßig großen Bissen durch die weite und mit kräftiger quergestreifter Muskulatur ausgestattete Speiseröhre in den Pansen und zum Teil auch in die Haube befördert, indem die unter einem ziemlich hohen Druck in der Kardia der Speiseröhre ankommenden großen und verhältnismäßig trockenen Bissen die Lippen der an der Kardia beginnenden und diese mit dem Psalter unmittelbar verbindenden Speise- oder Schlundrinne auseinanderdrängen und darauf im Bogen durch die Haubenpansenöffnung in den Pansen geschleudert werden, manche aber senkrecht in die Haube fallen, um dann durch deren sehr kräftige Kontraktionen nachträglich zum Teil ebenfalls in den Pansen verschoben zu werden. Nach einer gewissen Zeit wird nun der inzwischen erweichte und in seiner Zusammensetzung stark veränderte Nahrungsbrei aus dem Pansen in die Haube, aus dieser in den trichterförmigen gemeinsamen Magenvorhof und dann durch die Speiseröhre zurück in die Mundhöhle bissenweise zurückgeschoben, hier gründlich wieder gekaut, dabei auch reichlich eingespeichelt und dann in kleinen, wasserreichen Bissen wieder abgeschluckt. Der allgemeinen Annahme nach vermögen solche Bissen in der Regel nicht die Speiserinne zu öffnen und werden daher unmittelbar in den Psalter befördert. Nach Wester[1]) hingegen, der nach Anlegung großer Pansenfisteln teils endoskopisch, teils durch graphische Registrierung die motorischen Leistungen der Vormagenabteilungen genau und sinnreich

[1]) Wester, J.: Die Physiologie und Pathologie der Vormägen beim Rinde. Berlin 1926.

untersuchte, gelangt das wiedergekaute Futter wieder in die Haube und den Pansen zurück, um dann aus der Haube hauptsächlich durch eine Saugtätigkeit des nach einer kräftigen Zusammenziehung erschlaffenden Psalterhalses auf dem Wege der sich gleichzeitig öffnenden Speiserinne in den Psalter und den Labmagen weiterbefördert zu werden. Hierbei können durch die enge Haubenpsalteröffnung nur Flüssigkeiten und darin aufgeschwemmte, durch das Wiederkauen fein breiig gestaltete Futtermassen oder ihrer Natur nach fein zerkleinerte Futterarten (Pflanzenkörner, Kleie, Schrot, Mehl usw.) hindurchkommen, die letztgenannten Futterstoffe dementsprechend auch ohne vorheriges Wiederkauen schon nach dem erstmaligen Abschlucken den Psalter erreichen.

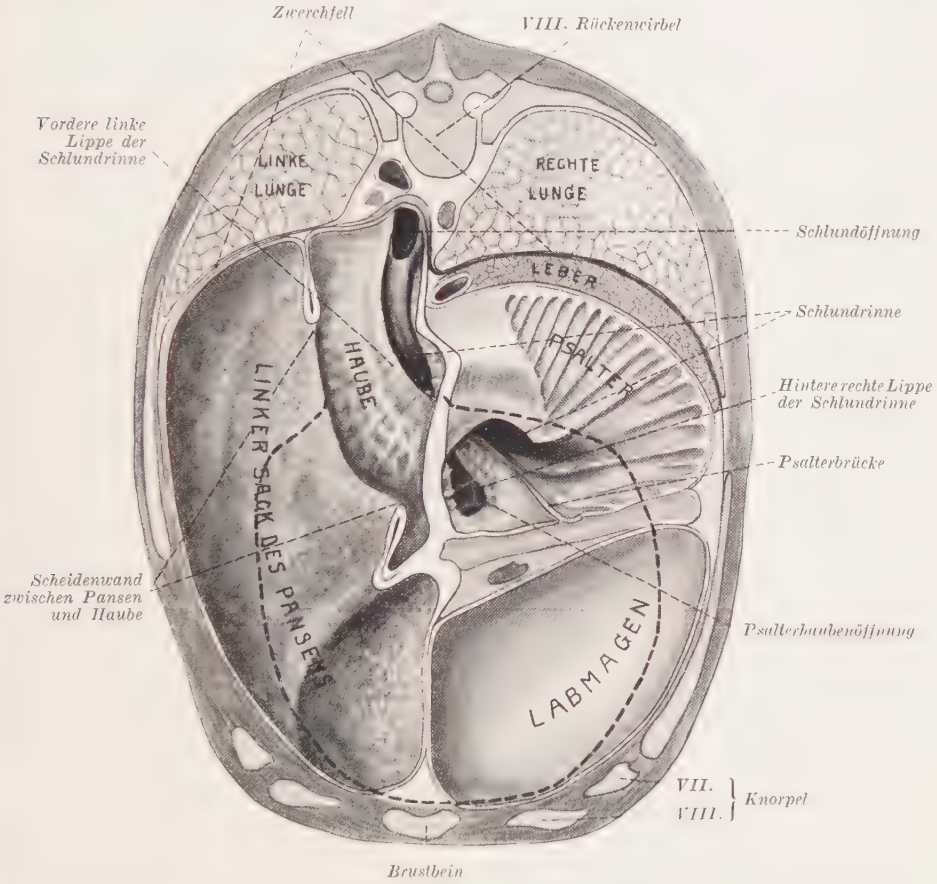


Abb. 192. Topographie der Schlundrinne und der angrenzenden Vormagenabteilungen beim Rind. Die eingezeichnete dicke unterbrochene Linie gibt die Lage der oral folgenden Haube an. (Nach Schmaltz: Topogr. Anat. d. Körperhöhlen d. Rindes.)

Abgeschluckte Flüssigkeiten, ähnlich wie für sich abgeschluckter Speichel, gelangen zwar gewöhnlich in alle 3 Vormagenabteilungen, in größeren Einzelmengen abgeschluckte solche Stoffe drängen aber die Lippen der Speiserinne auseinander und fallen größtenteils in den Pansen und die Haube, wogegen nur in kleinsten Schlucken schlürfend oder saugend herankommende Flüssigkeiten zum größten Teil in den Psalter und durch dessen Rinne sofort auch in den Labmagen befördert werden. In Versuchen gelangten zwar Flüssigkeiten in der Regel nur in die zwei ersten Vormagenabteilungen, doch gelten diese Feststellungen nur für reichlich in den Mund eingegossene oder gierig abgeschluckte Flüssigkeiten, denn es wird z. B. bei jungen Kälbern die aus dem mütterlichen Euter in ganz dünnem Strahl saugend aufgenommene Milch hauptsächlich in den Labmagen befördert, der dementsprechend sich in der Saugzeit unter allen Magenabteilungen am stärksten entwickelt zeigt. In eigenem Versuch beim Schafe fand sich in dünnem Strahl aus einer Spritze in die Mundhöhle ge-

brachte gefärbte Flüssigkeit bei der 4 Minuten nach der Eingabe vorgenommenen Zerlegung zum größten Teil im Labmagen und im Duodenum, ferner in der Psalterrinne (Psalterbrücke), während der Panseninhalt sich nur an der Oberfläche und nur in der oralen Hälfte des Magens, der Haubeninhalt zwar gleichmäßig, aber ebenfalls nur ganz schwach gefärbt darbot.

Die unmittelbare Betätigung der Vormagen bei der Verdauung besteht in *motorischen und physikalischen Leistungen*, namentlich in Durchmischung, Zerknetung, Quellung, Erweichung ihres Inhaltes, in Extraktion und Lösung dessen löslicher Bestandteile, in Weiterbeförderung der Inhaltsmassen. Ebenso wichtig und unentbehrlich ist aber auch die in ihnen trotz der drüsenlosen Beschaffenheit der Schleimhaut ablaufende *spaltende Verdauungsarbeit*, so eine ausgiebige *Amylolyse* unter dem Einfluß des mitverschluckten Speichels, der in rohen Pflanzenteilen vorhandenen Amylasen und auch der im Mageninhalt reichlich vorhandenen verschiedenen Mikroorganismen, des weiteren eine *Verdauung der Cellulose* wahrscheinlich durch schimmelpilzartige Kleinlebewesen und auch eine *Eiweißspaltung* durch proteolytische Nahrungsfermente und durch Mikroorganismen.

Ihrem anatomischen Bau entsprechend (sehr starker geschichteter, oberflächlich verhornter Epithelüberzug der Schleimhaut, Mangel an jeglichen Drüsen) sind die Vormagenabteilungen mechanischen, thermischen, chemischen und infektiösen Einwirkungen gegenüber ziemlich geschützt, unterliegen infolgedessen auch verhältnismäßig selten entzündlichen Erkrankungen. Hiergegen kommen Störungen ihrer motorischen und Hand in Hand damit Störungen ihrer physiologischen Leistungen verhältnismäßig häufig vor.

Die Störungen der motorischen Tätigkeit der Vormagen können bestehen im Auftreten von häufigeren, verstärkten und zeitweilig auch Bauchzwicken (Kolikschmerz) veranlassenden *krampfhaften Kontraktionen* unter dem Einfluß eines verstärkten Dehnungsreizes (Überfütterung, Meteorismus). Ähnlich wirken das parasympathische Nervensystem erregende Stoffe (Physostigmin, Eseridin, Pilocarpin, Arecolin u. a.), indem sie die Erregbarkeit der automatischen Nervengeflechte oder vielleicht den Muskeltonus steigern und in dieser Weise schon durch die normalen Dehnungsreize verstärkte Kontraktionen der Vormagenmuskulatur anregen lassen. Mit Rücksicht auf diese Wirkung finden die angeführten Mittel auch zu therapeutischen Zwecken Verwendung, wo ihrem Gebrauch allerdings dadurch gewisse Schranken gezogen sind, daß die therapeutische Dosis mancher von ihnen nahe der toxischen steht oder z. B. bei Schaf und Ziege sogar gleich sein kann. Ebenfalls am Wege parasympathischer Nerven wirken beschleunigend auf die Bewegungen das Ruminationszentrum in der Oblongata erregende Stoffe, die sog. Ruminatoria.

Als viel verhängnisvoller gilt die *Abnahme der Vormagenkontraktionen* an Zahl (in 5 Minuten bei gesunden Rindern durchschnittlich 10—14, bei Ziege 7—14, bei Schaf 6—16) und an Kraft. Diese Störung läßt sich am Pansen gewöhnlich schon durch einfache Inspektion, sicherer jedoch durch Palpation oder Auscultation erkennen aus dem Ausbleiben der üblichen, zeitweilig wiederkehrenden Emporwölbung der gleichzeitig mehr oder weniger erstarrenden Bauchwandung im Bereiche der linken Hungergrube. Eine gewisse Einschränkung in dieser Beziehung ist dadurch gegeben, daß trotz stattgefundener Kontraktion eine sicht- und fühlbare Pansenbewegung sowie ein hörbares Pansengeräusch ausbleibt, wenn gleichzeitig keine Verschiebung der Inhaltsmassen erfolgen kann.

Auch ohne Erkrankungen der Vormagen vermißt man Pansenbewegungen bei *Säuglingen* mit ausschließlicher Milchnahrung, weil bei ihnen die Muttermilch hauptsächlich nach dem Labmagen zu befördert wird. In der Regel erst mit der Aufnahme von Pflanzennahrung stellen sich solche in allmählich wachsender Häufigkeit ein. Des weiteren läßt *Hungern* die Pansenbewegungen unter gleichzeitiger Abschwächung bis auf die Hälfte, eine 24stündige Nahrungsentziehung bei Eisenbahnbeförderung bis auf ein Viertel der üblichen Zahl herabsinken, ein 44stündiges Hungern sogar gänzlich zum Stillstand kommen[1]). Auch $^1/_2$- bis

[1]) Benkendörfer: Zur Klinik und Physiologie der Pansentätigkeit. Dissert. Gießen 1910. Viasz, Ferd.: Klinische Bedeutung der Magenbewegungen beim Rinde. Dissert. Budapest 1919.

1stündige *Körperbewegung* bewirkt ein vorübergehendes Herabsinken ihrer Zahl bei Ziege und Schaf bis auf die Hälfte, bei Rind nur unbedeutend. Jede höhergradige *psychische Erregung* (Änderung des gewohnten Aufenthaltsortes, starker Schmerz, Sehnen nach dem plötzlich abgesetzten Kalbe) wirkt herabsetzend durch Vermittlung des unter solchen Umständen stark miterregten Sympathicus, des Hemmungsnerven für die Magenbewegungen. Ob bei körperlicher *Übermüdung* eine Abnahme des parasympathischen Tonus oder eine Sympathicuserregung die Kontraktionen herabsetzt, ist ebensowenig bekannt wie die Wirkungsweise *akuter fieberhafter Krankheiten*, wiewohl bei letzteren teils die mangelhafte Füllung zufolge der gleichzeitigen Appetitsstörung, teils eine unmittelbare Wirkung von Bakteriengiften und schädlichen Stoffwechselerzeugnissen auf die sympathischen oder die parasympathischen Nervenvorrichtungen eine Rolle spielen dürfte. Bei *plötzlichem Nahrungswechsel* mit Übergang von Grünfutter auf Trockenfütterung vermindert sich der bewegungsfördernde Einfluß des Dehnungsreizes zufolge der unter solchen Umständen weniger lebhaften Gasentwicklung im Vormageninhalt und einer geringeren Quellbarkeit des Futterbreies. Im *Koma* dürfte außer dem Einstellen der Nahrungsaufnahme der Fortfall zentraler Erregungen herabsetzend wirken.

Gewöhnlich einen viel auffälligeren Einfluß auf die Kontraktionen haben *Vormagenerkrankungen*. Nicht selten handelt es sich hier einfach um den Ausfall eines entsprechenden Dehnungs- und Reibungsreizes bei Vormagenatonie nach fortgesetzter Aufnahme von trockenem, gehaltlosem, verholztem Futter, das entsprechend seinem höchstens ganz unbedeutenden Gehalt an proteo- und amylolytischen Enzymen nur langsam und in geringer Menge die zum Hervorbringen eines Dehnungsreizes notwendigen gasförmigen Zersetzungsstoffe liefert, gleichzeitig auch wenig quellbar und nur schwer weiterverschiebbar ist. Ähnlich wirkt einseitige Ernährung mit Schrot-, Kleien- und Mehlfutter, an dessen amylolytischer und proteolytischer Aufspaltung sich die im wasserreichen und körperwarmen Mageninhalt von dem alsbald auflebenden Keimling sonst gebildeten Enzyme nicht beteiligen können, da der Keimling beim Schroten oder Mahlen zerstört worden ist. Ebenfalls durch einen Mangel an Pflanzenenzymen wirkt einseitige Ernährung mit gekochtem, angefrorenem oder verdorbenem Futter, wiewohl hier ähnlich wie bei sehr wasserreicher Fütterung überhaupt, oft auch der Ausfall der bewegungsanregenden mechanischen Reize beim Vorbeischieben der Inhaltsmassen an der Schleimhaut in Frage kommt.

Jede *Überdehnung der Magenmuskulatur* setzt ihre Kontraktionsfähigkeit herab, weil die länger überdehnte glatte Muskulatur den zum Ansprechen an mechanische Reize notwendigen Tonus eingebüßt hat. *Mechanische Hindernisse* (Verlegung der Vormagenöffnungen, Verlötung oder Verwachsung der Magenwand mit den Nachbarorganen, Vorfall des Haubenmagens in die Brusthöhle) wirken herabsetzend außer durch Überdehnung gewöhnlich auch durch Ermüdung der angestrengt arbeitenden Muskulatur.

Eine *sympathische Reflexhemmung* auf die Magenbewegung macht sich geltend bei entzündlichen Vorgängen in der Magenwand oder in deren Serosa gewöhnlich nach einer Verletzung durch spitze Fremdkörper, bei akuter Peritonitis und Enteritis, wobei die Erregung der sensiblen Nervenendigungen in den Dorsal- und Lumbalteil des Rückenmarkes geleitet und von da am Wege der Rami communicantes dem Sympathicus übermittelt wird. Das Stillstehen der Pansenbewegungen im Verlaufe der Lyssa dürfte von einer durch das Virus selbst erzeugten allgemeinen Erregung des sympathischen Nervensystems herrühren. Es bestehen übrigens auch gegenseitige reflektorische Hemmungen zwischen den einzelnen Magenabteilungen.

Störungen der chemischen Vorgänge in den Vormagen. Es wurde bereits auf die Bedeutung des *Ausfalles von Pflanzenenzymen* in dieser Beziehung hingewiesen. Des weiteren führt die *Abnahme der Magenkontraktionen* dadurch zu Störungen auch der chemischen Vorgänge, daß in den ungenügend vermengten, dabei auch mit dem aufgenommenen Wasser und dem verschluckten Speichel unzureichend vermischten, außerdem nicht rechtzeitig in die folgenden Magenabteilungen beförderten Inhaltsmassen eine einseitige Wucherung einzelner Mikroorganismen stattfindet, namentlich je nach der Beschaffenheit der Nahrung entweder die eiweißspaltenden und fäulniserregenden oder die stärkespaltenden und zuckervergärenden Mikroorganismen mitsamt den ihnen entsprechenden Spaltungserzeugnissen in den Vordergrund treten, gleichzeitig die Spaltungen überhaupt lebhafter werden und weiter zu mehr einfacheren Verbindungen fortschreiten.

Eine einseitige Verschiebung der chemischen Vorgänge wird veranlaßt durch Aufnahme *leicht gärender Futterstoffe* (grüne Leguminosen, üppig gewachsenes oder erhitztes Gras, durchnäßte Futtermittel), die reich an Pflanzenenzymen sind, dabei ihrem Saftreichtum entsprechend die günstigsten Bedingungen für die im Magen vorhandenen Mikroorganismen bieten und die noch zarten, saftreichen Zellwände den Enzymen und Mikroorganismen ein rasches Eindringen in die zersetzungsfähigen Stoffe des Zellinnern gewähren. Unter solchen Umständen erlangen die gasförmigen Erzeugnisse der Kohlenhydratgärung das Übergewicht, und gleichzeitig erreichen die Gärungsvorgänge nicht selten solche Grade, daß der Mageninhalt zu einer schaumartigen Masse umgewandelt wird.

Die *Zusammensetzung der Pansen- und Haubengase* (unter gesunden Verhältnissen je nach der Art, Beschaffenheit und Menge des aufgenommenen Futters 40–80% CO_2, 16 bis 33% CH_4, Spuren von H_2S, geringe Mengen von N und O aus der mitverschluckten atmosphärischen Luft) wechselt insofern, als beim Übergewicht der Gärungsvorgänge die Hauptmasse der Gase durch Erzeugnisse der Kohlenhydratgärung (50–80% CO_2, 16–39% CH_4) gebildet wird, während die Herabsetzung der Magenbewegungen bei wenig gärungsfähigem Futter die Fäulnisvorgänge mehr in den Vordergrund treten läßt und dementsprechend das Kohlendioxyd (CO_2) durch das Methan (CH_4) sogar etwas übertroffen wird (1,1 CO_2 : 1,2—1,5 CH_4) und auch die Menge von SH_2 zunimmt. Ähnliche Verschiebung in der Zusammensetzung der Gase lassen auch hungernde Tiere mit längerem Verweilen der vorhin verzehrten Nahrung erkennen[1]).

Der **Einfluß der Vormagenerkrankungen auf den Mageninhalt** offenbart sich darin, daß mit der Herabsetzung der Magenbewegungen eine Eintrocknung des Pansen- und Psalterinhaltes Hand in Hand zu gehen pflegt. Der flüssige Teil des Pansenbreies kann nämlich auch durch schwache Pansenkontraktionen in den Haubenmagen, aus diesem am Wege der Haubenpsalteröffnung in den Psalter und an der Psalterrinne entlang nach dem Labmagen zu geschoben werden. Dies ist um so leichter möglich, als die von den übrigen Magenabteilungen teilweise unabhängigen Kontraktionen des Haubenmagens[2]) die des Pansens mehr oder weniger lang überdauern können. Andererseits trocknet unter solchen Umständen auch der Inhalt des Psaltermagens vielfach bis zu einer steinharten, zu einem körnigen Pulver zerreibbaren Masse ein, weil beim Ausfall des Wiederkauens das Ankommen immer neuer wasserreicher Futterbissen unterbleibt und auch das zeitweilige Abschlucken von Speichel, der zur Feuchterhaltung des Panseninhaltes beiträgt, ausbleibt, der etwa aus der Haube ankommende flüssige Inhalt aber durch die Psalterrinne am Grunde des Psalters unmittelbar nach

[1]) Lungwitz, M.: Die Gase im Verdauungsapparat usw. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 18, S. 80. 1892 (ausführl. Lit.); Bd. 19, S. 75. 1893.

[2]) Marschall, A.: Über den Einfluß des N. vagus auf die Bewegung des Magens der Wiederkäuer. Dissert. Berlin 1910.

dem Labmagen zu geleitet wird. Der stark eingetrocknete Inhalt kann Drucknekrose der Magenwand veranlassen.

Der **Einfluß der Vormagenkrankheiten auf den Labmagen und den Darm** macht sich nicht nur durch die Verlangsamung deren Bewegungen infolge des Unterbleibens neuer Futterbreinachschübe geltend, sondern besteht auch darin, daß die hauptsächlich in den zwei ersten Vormagenabteilungen gebildeten und durch die Haube nach dem Labmagen vorgeschobenen abnormen Zersetzungserzeugnisse eine Reizwirkung auf die Labmagen- und Darmschleimhaut ausüben und sie in einen entzündlichen Zustand versetzen können.

Eine **Beeinflussung des Gesamtorganismus durch die Vormagenkrankheiten** entsteht zum Teil schon durch das Hungern. Daneben spielen aber mitunter eine schädliche Rolle auch die aus dem sich zersetzenden Vormageninhalt gebildeten, mit dessen flüssigem Anteil durch die Haubenkontraktionen labmagenwärts geschobenen und dann resorbierten, vielfach giftigen Stoffe. In dieser Weise ließe sich vielleicht deuten die ab und zu beobachtete Lähmung im Bereiche des Hinterteils sowie ein eigentümlicher komatöser Zustand. Ob hierbei nicht vielleicht auch eine *vermehrte Bildung von Acetonkörpern* zufolge der unzureichenden Kohlenhydratverbrennung im Stoffwechsel beteiligt sein dürfte, läßt sich aus den bisherigen Beobachtungen nicht entscheiden. Bei der klinisch sich als Vormagenatonie im Anschluß an die Geburt darbietenden *Acetonämie der Kühe* wurde schwankender Gang sowie Eingenommenheit des Sensoriums wie im Halbschlummer nebst deutlichem Acetongeruch der Ausatmungsluft und der Körperausscheidungen verzeichnet[1]).

Eine **Beeinträchtigung der Atmung und des Blutkreislaufes** beobachtet man bei einer bedeutenden Ausdehnung der zwei ersten Vormagenabteilungen durch darin reichlich angesammelte Gärungsgase oder durch Futterbrei. Unter solchen Umständen wird die respiratorische Rückwärtsbewegung des Zwerchfelles durch die unmittelbar dahinter gelegenen stark vergrößerten Vormagen behindert, die Zwerchfellkuppe weit brusthöhlenwärts vorgetrieben und infolgedessen einerseits ein Zusammensinken der Lungen mit Verminderung des negativen intrathorakalen Druckes veranlaßt, andererseits auf das fast unmittelbar vor der Zwerchfellkuppe liegende Herz ein Druck ausgeübt.

Eine Gefährdung des Gesamtorganismus kann ferner veranlaßt sein durch *spitze Fremdkörper in den Vormagen*[2]). Solche finden sich beim Rind sehr häufig, bei den übrigen Wiederkäuern selten im Magen. Die Ursache hierfür liegt zum Teil in der Gewohnheit der Rinder, ihnen zugängliche fremdartige Gegenstände zu belecken und abzuschlucken, das ihnen vorgelegte Futter gierig aufzunehmen und schon nach ganz oberflächlichem Kauen abzuschlingen, andererseits im Vorhandensein von langen, pharynxwärts gerichteten Papillen an der Zunge und der Backenwandung, nicht an letzter Stelle aber auch darin, daß entsprechend den Haltungs- und Fütterungsverhältnissen der Nahrung der Rinder sich am leichtesten fremdartige Gegenstände beimischen können. Sie verletzen gewöhnlich die Wandung des Haubenmagens zumeist an deren zwerchfellseitigem Teile während der dorso-caudal gerichteten, sehr kräftigen Kontraktionen dieses Vormagens. Nach ihrer Einbohrung in die Magenwand rufen spitze

[1]) Jöhnk, M.: Acetonämie beim Rinde. Wochenschr. f. Tierheilk. 1911, S. 301; 1912, S. 241; Berl. tierärztl. Wochenschr. 1919, S. 353. — Ekelund, J. u. N. O. Engfeldt: Acetonurie bei Rindern. Svensk vet. tidskr. 1918, S. 223.

[2]) Eber, A.: Beiträge zur Kenntins der Magenerkrankungen des Rindes. Zeitschr. f. Tiermed. Bd. 10, S. 321. 1906. — Wenger, E.: Gastritis traumat. beim Rinde. Dissert. Bern 1910 (Lit.). — Marek, J.: Hutyra-Mareks Lehrb. d. spez. Pathol. u. Therapie. 6. Aufl. Bd. II, S. 102 (Lit.). Jena 1922. — Hofmann, K. I. A.: Die durch Fremdkörper verursachten Erkrankungen des Rindes usw. Berlin 1926.

Gegenstände zumeist eine umschriebene Gastroperitonitis und in dieser Weise Störungen der Magenbewegung sowie der chemischen Vorgänge im Mageninhalt hervor, verletzen ferner oft bei ihrer durch die Magen- und Zwerchfellbewegungen sowie durch die Bauchpresse erzwungenen Wanderung auch andere benachbarte oder sogar weit entfernte Organe (am häufigsten den Herzbeutel, seltener die Lunge, Leber, Milz u. a.).

Krankhafte Empfindungen bei Vormagenkrankheiten werden als *Kolikschmerz* ausgelöst durch krampfhafte Muskelkontraktionen zufolge verstärkter Dehnungsreize (Überfüllung, Meteorismus) oder nach Verabfolgung peristaltikanregender Mittel, ferner als *Zerrungsschmerz* durch die üblichen Magenkontraktionen bei akut entzündlichen Verlötungen und als *Stichschmerz* bei Durchbohrung der Wand durch spitze Gegenstände, endlich als ein *Gefühl von Druck und Völle* durch starke Überfüllung oder Aufblähung.

Pathologie des Wiederkauens[1]). Das Wiederkauen ist bekanntlich ein für das Leben der Wiederkäuer unentbehrlicher physiologischer Vorgang (s. S. 1060). Nur bei Jungtieren mit ausschließlicher Milchnahrung (bis zum Alter von drei Wochen) wird Wiederkauen nicht beobachtet. Seine *Störungen* bestehen in oberflächlichem, trägem, verlangsamtem Kauen der aufgestoßenen Bissen, in Verminderung der Zahl der Kieferschläge in frühzeitigem Aussetzen, in Verminderung der sich in 24 Stunden auf 4–6 belaufenden Wiederkauzeiten und in höchsten Graden in gänzlichem Einstellen des Wiederkauens. Diese Störungen werden beobachtet im Anschluß an die verschiedensten Erkrankungen der Vormagen mit Herabsetzung deren Bewegungsfähigkeit. Auch ein zu geringer Füllungszustand des Pansens und der Haube, ferner ein zu geringer Wassergehalt des Panseninhaltes hat ähnliche Folgen durch den Ausfall von Dehnungsreizen. Rein reflektorische oder zentrale Hemmungen am Wege des Sympathicus beteiligen sich im Verlaufe akuter entzündlicher Vorgänge im Labmagen, im Darm und im Bauchfell, bei fieberhaften und überhaupt schweren allgemeinen oder sehr schmerzhaften Erkrankungen. Auch höhergradige Weghindernisse in der Speiseröhre können hinderlich wirken. Eine Kuh mit Gehirnblutung zeigte ein ununterbrochenes und eigentümlich hastiges Wiederkauen, das dem Tiere nicht zum Bewußtsein zu kommen schien[2]). Bei einer scheinbar gesunden Kuh wurde die Sonderlichkeit beobachtet, daß sie die wiedergekauten Bissen aus dem Munde herausfallen ließ und sie erst dann vom Boden wieder aufgenommen hat, wenn die ganze Wiederkauzeit vorüber war[3]).

Ein dauerndes Unterbleiben des Wiederkauens würde auch für sich und trotz etwa angefülltem Pansen den Tod durch Verhungern nach sich ziehen, weil feste Nahrung ohne vorherige Rumination nicht in nennenswerter Menge in den Labmagen und den Darm gelangen kann und weil andererseits mit einer rein flüssigen, daher rohfaserarmen Nahrung die Pflanzenfresser nicht für die Dauer auskommen können.

Das **Rülpsen** (Ructus, Eructatio) stellt bei den Wiederkäuern ebenfalls einen zum Fortdauern des Lebens notwendigen Vorgang dar, der die Entfernung der in den ersten zwei Vormagen unter allen Umständen gebildeten Gärungs- und Fäulnisgase durch die Mund- und Nasenhöhle ermöglicht. Die Gase werden dabei durch die Speiseröhre unter Kontraktion der Magenmuskulatur ausgestoßen, anders wie die Bissen beim Wiederkauen[4]).

[1]) Belz, E.: Physiologische und klinische Beobachtungen über Rumination. Dissert. Gießen 1909 (Lit.). — Schneeberger, R.: Die Rumination insbesondere der wilden Tiere. Dissert. Gießen 1911. — Foà, C.: Mechanismus der Rumination. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 133, S. 171. 1910.

[2]) Holterbach: Ruminatio cont. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1909, S. 288.

[3]) Dehne: Sächs. Veterinärber. 1913, S. 86.

[4]) Wied, H.: Der Vorgang des Rülpsens bei den Wiederkäuern. Dissert. Gießen 1913 (Lit.). — Wester, I.: Die Physiologie und Pathologie der Vormägen beim Rinde. Berlin 1926.

Ungewöhnlich *häufiges und lautes Rülpsen* hört man bei übermäßiger Gasbildung im Mageninhalt, falls dabei die Haubenpansenöffnung nicht durch Futterbrei oder umfangreiche fremdartige Gegenstände verlegt ist. *Gase von üblem Geruch* werden ausgestoßen nach lang dauerndem Liegenbleiben des Mageninhaltes. Das *Unterdrücken des Rülpsens* pflegt die Folge einer zu starken Eintrocknung des Futterbreies mit darauffolgender Verminderung der Gärungs- und Fäulnisvorgänge, der Verlegung der Pansenhaubenöffnung und von Durchgangshindernissen in der Speiseröhre zu sein. Das Ausbleiben des Rülpsens gefährdet dadurch den Gesamtorganismus, daß infolge einer starken Gasansammlung die Kontraktionen des Pansens und des Haubenmagens zum Stillstand kommen können.

Bei den *übrigen Tieren* ist das Rülpsen oder das Aufstoßen stets eine *krankhafte Erscheinung* und ein Zeichen lebhafter Gärung des Mageninhaltes bei entzündlichen Erkrankungen und hauptsächlich bei der akuten Magenerweiterung. Beim Pferd können hierbei die mitgerissenen kleinsten Mengen von Mageninhalt in den Kehlkopf und selbst in die Bronchien gelangen und eine Aspirationspneumonie veranlassen. Bei einem Pferde mit schwerer pleuritischer Dyspnoe war jedesmal mit der Exspiration ein lautes Rülpsen zu hören, entsprechend dem Ausstoßen der inspiratorisch eingesaugten atmosphärischen Luft.

b) Pathologie der Verdauung im eigentlichen Magen.

Der eigentliche Magen und somit auch der Labmagen der Wiederkäuer wirkt als Schutz- und Füllvorrichtung des Darmes, seine physiologische Aufgabe und dieser entsprechend auch sein anatomischer Bau wechselt aber bedeutend nach den einzelnen Tiergattungen.

Bei den *Wiederkäuern* empfängt der Labmagen den in den zwei ersten Vormagen erweichten, durch nochmaliges Kauen fein zerkleinerten und ziemlich weit vorverdauten Futterbrei, worin die Cellulosehüllen der Pflanzenzellen größtenteils aufgeschlossen, die Cellulose und die übrigen Kohlenhydrate zum Teil gespalten und vergoren, desgleichen die Eiweißstoffe mehr oder weniger gespalten vorhanden sind. Der bis zu 80—90% Wasser enthaltende Inhalt stellt eine gleichmäßige Aufschwemmung von pflanzlichen Teilchen dar. Ein regelmäßiger Verlauf der Magenverdauung kommt da nicht vor, dabei gestaltet sich die Verdauung sozusagen ununterbrochen fortlaufend und von den Fütterungszeiten ziemlich unabhängig, entsprechend dem gewissermaßen ununterbrochenen Zufluß von den Vormagen her und dem die Futteraufnahme an Häufigkeit um das Doppelte übertreffenden Wiederkauen.

Bei den *Equiden*[1]) tritt ähnlich wie bei Fleischfressern und beim Schwein eine regelmäßige Schichtung der mehr oder weniger konsistenten Nahrung ein. Unter allen Umständen gelangt ferner bei den Equiden ein Teil der Nahrung an der kleinen Kurvatur und dem dort vorhandenen Sulcus gastricus entlang unmittelbar in das Antrum pylori und in das Duodenum, besonders wenn auf eine feste Nahrung mehr breiige oder wasserreiche Stoffe folgen. Der in dieser Weise in das Duodenum beförderte Anteil der Nahrung entzieht sich der Magenverdauung, und die in ungesprengte Cellulosehüllen eingeschlossenen Nährstoffe können dann erst im Caecum, wohin sie mitunter schon in der zweiten Stunde eintreffen[2]), nach Aufschließung der Cellulose verdaut werden. Diese Einrichtung hat andererseits den Vorteil, daß trotz der verhältnismäßig geringen Fassungsfähigkeit des Magens das Pferd überhaupt die seiner Körpermasse entsprechende Nahrungsmenge aufzunehmen vermag. Klinische Erfahrungen sprechen fernerhin für einen unvollständigen Pylorusschluß beim Pferde. Bei dieser Tiergattung ebenso wie beim Schwein geht die Magenverdauung stufenweise vor sich (zunächst rein amylolytische, dann amylolytisch-proteolytische und schließlich rein proteolytische Stufe).

Ähnlich wie bei den Wiederkäuern fehlt auch bei *Vögeln* ein gesetzmäßiger Ablauf der chemischen Vorgänge im Magen, und die Magenverdauung gestaltet sich ebenfalls fortlaufend[3]). Aus dem gefüllten Kropf wird beständig, oder bei fester Nahrung in kurzen Zeitabständen die erweichte, mit Schleim vermischte und durch Pflanzenenzyme sowie Mikroorganismen mehr oder weniger weit veränderte Nahrung dem mit stark entwickelten Fundusdrüsen ausgestatteten Drüsenmagen (Pars glandularis ventriculi) zugeführt, wo sie sich mit dem dort reichlich abgesonderten sauren Magensaft vermischt und nachher ohne längeres Verweilen in den Muskelmagen (Pars muscularis ventriculi) gelangt. Hier wird sie mit-

[1]) Ellenberger u. Scheunert: Lehrbuch der vergleichenden Physiologie. 2. Aufl. Berlin 1920. — Scheunert, A.: Zum Mechanismus der Magenverdauung. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 114, S. 64. 1906.

[2]) Scheunert, A. u. Grimmer: Die Verdauung des Pferdes bei Maisfütterung. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 47, S. 88. 1906.

[3]) Browne, T. G.: Some observat. on the dig. system of the fowl. Journ. of comp. pathol. a. therapeut. Bd. 35, S. 12. 1922. — Mall, Paira: Die Verdauung bei Vögeln. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 80, S. 600. 1900.

samt den sandigen und kiesigen Massen in leicht drehender Bewegung erhalten, dabei an dem harten hornigen Überzug der Schleimhaut unter Erzeugung eines an der Bauchwand hörbaren, in ziemlich regelmäßigen Zeitabständen von 30 Sekunden anwachsenden Geräusches vorbeigerieben und in dieser Weise zerkleinert oder gemahlen. Zu diesem Zwecke hat der Muskelmagen besonders bei Vogelarten mit harter Nahrung eine außerordentlich kräftige quergestreifte Muskulatur, deren Kontraktionen nach R. Mead Smith sogar ein solches Eisenröhrchen plattzudrücken vermögen, das eine Belastung von 250 kg aushält. Daneben trägt die Schleimhaut an ihrer Oberfläche eine durch Erstarrung des Sekrets der abgeänderten Pylorusdrüsen entstandene harte, hornartige Keratinoidschicht. Weiterhin befinden sich im Muskelmagen stets kantige Fremdkörper (Sand, Kies, Steinchen u. dgl.), deren Zahl und Größe mit der Körpergröße des Tieres wächst, und deren dauerndes Entziehen eine allmähliche Entkräftung der Tiere zur Folge hat. Die ziemlich trockene Beschaffenheit der Inhaltsmassen läßt darauf schließen, daß im Muskelmagen eine nennenswerte Verdauung nicht stattfindet, damit übereinstimmende Vorgänge vielmehr erst im Duodenum einsetzen dürften, wozu sich in diesem bei Vögeln verhältnismäßig (bei Huhn 28—38 cm) langen und schleifenförmig gebogenen Darmteil eine ausreichende Gelegenheit bietet, zumal die Ausführungen der Leber und des Pankreas erst in dessen Endstück einmünden.

Störungen der Magenbewegungen und des Zusammenspiels der drei Schließmuskeln des Magens (der Kardia, des Antrum pylori und des Pylorus) werden letzten Endes hervorgebracht einerseits durch eine abnorme chemische, mechanische, reflektorische und unmittelbare Beeinflussung der intramuralen Nervengeflechte, andererseits durch abnorme Erregungen des die Bewegungen fördernden Vagus oder des sie hemmenden Sympathicus.

Verstärkte Magenbewegungen entstehen bei Tieren am häufigsten unter dem Einfluß eines *rasch anwachsenden Dehnungsreizes* nach Magenüberfüllung oder nach Aufnahme schwer verdaulicher, stark quellender, sich leicht zusammenballender, leicht gärender Nahrungsstoffe, beim Pferd außerdem auch infolge körperlicher Arbeitsleistung unmittelbar nach der Fütterung. Nach Versuchen von Tangl[1]) und Scheunert[2]) wird durch die Körperbewegung die Entleerung des Magens gehindert und gleichzeitig eine lebhafte Wasserausscheidung in das Mageninnere wohl dadurch veranlaßt, daß infolge der unter solchen Umständen gesteigerten Magenverdauung überreichlich kleinmolekuläre Abbaustoffe entstehen und der so hypertonisch gewordene Mageninhalt ein starkes Diffusionsgefälle nach dem Mageninneren unterhält. Die Folge ist dann eine stärkere Füllung des Magens. Bei trainierten Hunden scheint hiergegen die Körperbewegung die Magenentleerung nicht zu beeinflussen, und auch bei nichttrainierten Hunden gestaltet sich der Einfluß nicht gesetzmäßig[3]). Der gesteigerte Tonus erhöht die Reizbeantwortungsfähigkeit der Magenmuskulatur, und durch die rasch anwachsende Dehnung werden die intramuralen Nervengeflechte auch unmittelbar mechanisch erregt, hierdurch die Magenperistaltik vermehrt und die Entleerung des Magens nach dem Darm zu häufiger gestaltet. In dieser Weise wird dann durch die nur unvollständig vorverdaute Nahrung der Dünndarm gefährdet, wenn auch andererseits der Magen entlastet. Unter solchen Umständen stellen sich leicht auch krampfhafte, einen zwickenden oder grimmenden Bauchschmerz erzeugende Kontraktionen der Magenmuskulatur ein, welcher Schmerz im allgemeinen sehr heftig zu sein pflegt, entsprechend der kräftigen Entwicklung der Magenmuskulatur.

[1]) Tangl, Fr.: Untersuchung über den Einfluß der Körperbewegung auf die Magenverdauung beim Pferde. Közlemények az összehasonlító élet- és kórtan köréből Bd. II, S. 1. 1897.

[2]) Scheunert, A.: Einfluß der Körperbewegung usw. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 109, S. 145. 1905.

[3]) Jaros, St.: Einfluß der Körperbewegung usw. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 168, S. 112. 1917.

Von *chemischen Reizen*, die die Magenperistaltik zu steigern vermögen, lassen sich anführen Gärungssäuren (Kohlendioxyd, niedrige Fettsäuren) und das Methan besonders im Verlaufe katarrhalischer und entzündlicher Erkrankungen des Magens, wo allerdings auch eine Erregbarkeitssteigerung der sensiblen Nervenendigungen von Bedeutung zu sein pflegt. Durch chemische Reizwirkung steigern auch manche *Arzneimittel* (Physostigmin, Pilocarpin, Arecolin, Chlorbaryum) die Magenperistaltik, namentlich durch Erregung der parasympathischen Nervenendigungen.

Zunächst ebenfalls nur durch rein chemische Reize wirkt magenperistaltikerregend und schmerzerzeugend die bei Hunden nicht seltene *Magenverdrehung*, namentlich durch die rasch erfolgende Kohlensäureüberladung des Blutes und der Gewebsbestandteile der Magenwandung zufolge der unter solchen Umständen rasch anwachsenden venösen Blutstauung nach Kompression der Blutgefäße an der Einschnürungsstelle. Alsbald tritt allerdings auch ein Dehnungsreiz hinzu, entsprechend der reichlichen Entwicklung von Gärungs- und Fäulnisgasen in dem blutig gewordenen und allseits abgeschlossenen Mageninhalt unter dem Einfluß stark wuchernder Bakterien.

Hunde neigen zu Magenverdrehung zufolge der größeren Beweglichkeit des Pylorusteiles ihres Magens, die durch Erschlaffung oder Riß der Magenbänder unter der Einwirkung häufiger Magenüberladungen im höheren Alter noch erhöht wird. Bei drehenden, rollenden oder ausgiebigen seitlichen Bewegungen des Rumpfes (Sprung, Wälzen, Treppenabwärtslaufen) wird ein solcher Magen im halbgefüllten Zustande in ausgiebige pendelnde oder schaukelnde Bewegungen versetzt und dann ganz zufällig sein Pylorusteil an der hinteren Leberfläche vorbei auf die linke Seite gebracht, dort zwischen der Leber, der Kardia und dem Magenkörper zusammengedrückt. Gleichzeitig büßt aber auch der Kardiateil der Speiseröhre infolge seiner Spiraldrehung und des Gegendruckes durch den Pylorusteil seine Durchgängigkeit ein.

Mechanische Hindernisse am Pylorus spielen bei Tieren selten eine Rolle als Anlässe zu verstärkten Magenbewegungen durch Vermittlung von Dehnungsreizen und chemisch wirkenden Zersetzungsstoffen des Mageninhaltes. Entsprechend ihrer langen Wirkungsdauer geben sie Anlaß zu einer hypertrophischen Dickenzunahme der Magenmuskulatur.

Über *sonstige Spasmen des Magens*, wie sie bei Menschen in Begleitung verschiedener Magen- und Nervenerkrankungen und besonders als Pylorusspasmen vorkommen[1]), liegen in der Veterinärliteratur keine Mitteilungen vor. Die Erklärung hierfür liegt einerseits in der Schwierigkeit einer feineren Prüfung der Magentätigkeit und einer zufriedenstellenden röntgenologischen Untersuchung bei natürlichen Erkrankungen, andererseits und hauptsächlich auch in der Seltenheit der in Betracht kommenden ätiologischen Anlässe. In einigen von Roger[2]) mitgeteilten einschlägigen Fällen erscheint die klinische Diagnose nicht hinlänglich gestützt.

Eine eigentümliche Änderung erfahren die Magenbewegungen beim *Erbrechen*, einer mit dem Gefühl der Übelkeit einhergehenden Entleerung des Mageninhaltes durch den Mund oder die Nase. Bei Tieren mit einhöhligem Magen beginnt der Vorgang mit Pylorusschluß, worauf sich der inzwischen erschlaffte Fundus zufolge einer Kontraktion des Pylorusteils stark füllt, nachher die Kardia geöffnet, der Mageninhalt unter Mitwirkung von Bauchpresse und Zwerchfell

[1]) Staehelin, R.: Mohr-Staehelins Handb. d. inn. Med. Bd. III, S. 597 (Lit.) Berlin 1918.

[2]) Roger: Indigestion due au spasme du pylore. Bull. de la soc. centr. de méd. vét. 1916, S. 208.

in die Speiseröhre gedrückt und schließlich durch einen auf eine tiefe Inspiration bei geschlossener Stimmritze folgenden heftigen Exspirationsstoß aus der Speiseröhre je nach Tiergattung entweder in die Mund- oder in die Nasenhöhle, manchmal gleichzeitig in beide gepreßt wird. Bei den Wiederkäuern geraten dabei der Pansen- und der Haubenmagen mitsamt deren gemeinsamem Magenvorhof in eine Dauerkontraktion, die den Nahrungsbrei aus diesen zwei Vormagenabteilungen unter Unterstützung der Bauchpresse in die Speiseröhre schiebt. Als ein diesem gleichsinniger Vorgang gilt bei Vögeln die Entleerung des Kropfes unter kräftigen Bewegungen des Kopfes und des Halses.

Der reihenmäßige Ablauf dieser verwickelten Bewegungen der Atmungs-, Bauch- und Magenmuskulatur wird durch das Brechzentrum in der Oblongata geregelt, dessen zentrifugal geleitete Erregung außer zu den motorischen Nervenzellen für die beim Erbrechen beteiligten verschiedenen Muskeln auch auf verschiedene andere Nerven übergeht (Speichel- und Schweißabsonderungs- und Vasomotorenzentrum). Die so hervorgebrachten Nebenerscheinungen sind um so deutlicher, je stärkere Reize zur Auslösung des Erbrechens nötig waren.

Die Fähigkeit zum Erbrechen wechselt nach den einzelnen Tiergattungen ungemein. Am leichtesten erbrechen sich Hunde und Katzen, ihnen am nächsten folgt das Schwein, ferner das Hausgeflügel (Entleerung von Kropfinhalt). Viel schwerer, deshalb auch seltener und unter heftigen Anstrengungen und auffallender Ermattung erbrechen sich die Wiederkäuer, hauptsächlich aber die Equiden. Dem Kaninchen soll nach Müller überhaupt die Fähigkeit, zu erbrechen, abgehen.

Als *Grundlage für die Unterschiede in der Brechfähigkeit* werden herkömmlicherweise mit Unrecht bestimmte anatomische Eigentümlichkeiten angeführt. Insbesondere sollte die Leichtigkeit des Erbrechens gebunden sein an eine dünnhäutige Beschaffenheit, trichterförmige und endständige Einmündung der Speiseröhre in den Magen, ferner an die Berührung des Magens mit der Bauchwand, an dessen darmähnliche Beschaffenheit und an eine schlüpfrige, wasserreiche Beschaffenheit des Mageninhaltes. Des weiteren gibt man als Ursache bei den Einhufern an die schräge Einmündung der in ihrem magenseitigen Teil stark muskulösen Speiseröhre; das Vorhandensein eines sehr kräftigen Sphincters an der Kardia und einer ebensolchen Kardiamuskelschleife; die Bildung einer die Kardia klappenartig verschließenden Schleimhautfalte durch Verschiebung der Schleimhaut über der lockeren Submucosa bei gefülltem Magen; die sehr geringe Entfernung zwischen dem weiten und weniger fest geschlossenen Pylorus und der Kardia; die Kleinheit des Magens.

Die Verschiedenheiten können zwanglos nur durch eine *nach den Tiergattungen wechselnde Reizbarkeit des Brechzentrums oder seiner zuführenden Bahnen* erklärt werden. Die angeführten mechanischen Hindernisse können selbstverständlich nur dem Herausbefördern des Mageninhaltes bis zu einem gewissen Grade entgegenwirken, nicht aber dem Eintritt der auch äußerlich sichtbaren verwickelten Brechbewegungen der Atmungs- und Bauchmuskeln im Wege stehen, wie denn auch im Tierversuch nach Durchschneidung der Splanchnici sowie nach Halsmarkdurchschneidung trotz der nunmehr fehlenden Magenbeteiligung die gesamten übrigen Bewegungen unbehindert bleiben[1]). Man müßte folglich diese Bewegungen, die man ohne gleichzeitige Entleerung von Mageninhalt als *Würgen* (Vomituritio) zu bezeichnen pflegt, bei allen Tiergattungen in so ziemlich gleicher Häufigkeit antreffen, was durchaus nicht der Fall ist. Man beobachtet vielmehr die Erscheinung des Würgens bei Tiergattungen mit geringer Brechfähigkeit ebenso selten wie das eigentliche Erbrechen. Andererseits wird krankhaftes *Aufstoßen* (Rülpsen) unverhältnismäßig häufig auch bei diesen Tiergattungen beobachtet, trotzdem bei ihnen die angeführten mechanischen Hindernisse dem Entweichen von Magengasen in gleicher Weise entgegenwirken müßten wie beim Würgen oder Erbrechen. Des weiteren steht die Leichtigkeit der Rejektion von Futterbissen zum nochmaligen Durchkauen bei den Wiederkäuern in schroffem Gegensatze zu dem hier verhältnismäßig seltenen und unter auffälliger Anstrengung vor sich gehenden Erbrechen sowie andererseits zu den hinsichtlich des Brechvorganges geradezu vorbildlichen anatomischen Verhältnissen der Vormagen und der Speiseröhre bei diesen Tieren. Nach klinischen Erfahrungen ist übrigens zum Erbrechen eine unmittelbare Berührung des Magens mit der

[1]) Klee, Ph.: Beiträge zur pathologischen Physiologie der Mageninnervation. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 128, S. 203. 1919.

Bauchwand nicht notwendig (Fleischfresser mit Gastritis erbrechen sich nicht selten bei leerem Magen), da eine bedeutende Erhöhung des intraabdominalen Druckes durch die Bauchpresse auch mittelbar auf dem Wege der Druckübertragung den Mageninhalt in die Speiseröhre zu treiben vermag, wenn die Kardia offen steht.

Die Verschiedenheit in der Reizbarkeit des Brechzentrums ist noch vor der Domestikation im Laufe der Phylogenie unter dem Einfluß der nach Tiergattungen wechselnden Lebensbedingungen allmählich entstanden. Es dürfte namentlich die Reizbarkeit des Brechzentrums oder seiner zuleitenden Bahnen bei solchen Tieren abgenommen oder sich nicht genügend entwickelt haben, die in der freien Natur keine Gelegenheit fanden, sich zu überfressen, wie z. B. die weidenden Pflanzenfresser.

Abgesehen von der physiologischen Entleerung des Kropfinhaltes bei den Raubvögeln und der Herausbeförderung einer milchigen Kropfabsonderung bei Tauben zur Ernährung ihrer Jungen, stellt *das Erbrechen eine krankhafte Erscheinung* dar, die beim Pferd und den Wiederkäuern fast ausnahmslos nur durch gewisse Erkrankungen des Magens, des Darmes und des Bauchfelles (Überfüllung, Überdehnung, Kompression, Entzündung des Magens, Darmverschluß, akute Peritonitis) ausgelöst wird, bei Tiergattungen mit leicht erregbarem Brechzentrum sich dagegen auch auf Reizung der Rachen- oder Speiseröhrenschleimhaut, ferner bei entzündlichen oder mit intrakranialer Druckerhöhung einhergehenden Gehirn- und Gehirnhauterkrankungen einstellt. Bei Vögeln liefern Kropferkrankungen die Grundlage dafür. Zentrales Erbrechen durch unmittelbare Reizung des Brechzentrums kann die Folge intrakranialer Drucksteigerung oder einer entzündlichen Reizung, ferner der unmittelbaren Einwirkung von Giftstoffen (urämisches Gift, Veratrin, Apomorphin, Arecolin, Chloroform) darstellen. Hierher gehört möglicherweise auch das Erbrechen mancher Pferde im Anschluß an eine Schiffahrt (Seekrankheit).

Das *Erbrochene* zeigt sich bei Tieren mit einhöhligem Magen in der Regel sauer, entsprechend dem Vorhandensein von Salzsäure und von Fettsäuren, bei den Wiederkäuern läßt es den eigentümlichen, schwach-säuerlichen oder süßlichfaden Geruch des Pansen- und Haubeninhaltes, bei Vögeln den des Kropfinhaltes erkennen. Dementsprechend vermißt man freie Salzsäure durchweg im Erbrochenen bei Vögeln und Wiederkäuern, da die letzteren den Labmageninhalt nicht herauszupressen vermögen (Vorhandensein zwei segelartiger hoher Schleimhautfalten an der psalterseitigen Öffnung). *Beimengungen von Galle* finden sich nach sehr heftigem oder langdauerndem Erbrechen, beständig ferner bei Duodenalstenose, jedoch meist nur bei den Fleischfressern und dem Schwein. *Koterbrechen* (Ileus, Miserere) tritt zuweilen bei den Fleischfressern in Begleitung von Darmverschluß ein. Eine dieser gleichsinnige Erscheinung ist beim Pferd die Entleerung von flüssigem Dünndarminhalt durch den Magenkatheter in Fällen von Dünndarmverschluß. *Bluterbrechen* kommt unter Umständen bei beliebigen Tiergattungen vor.

Die eigentümlichen Brechbewegungen, mitunter auch die Beschaffenheit des Erbrochenen und besonders der Nachweis freier Salzsäure darin, unterscheiden zumeist hinlänglich das wahre Erbrechen von der Regurgitation (s. S. 1049) und vom scheinbaren Erbrechen. Diagnostische Schwierigkeiten erwachsen nur in solchen Fällen, wo bei Verlegung der Speiseröhre zufällig zwar ein echter Brechvorgang eingeleitet wird, trotzdem aber nur die vor der Verlegungsstelle liegengebliebenen Bissen herausgestoßen werden.

Die *Bedeutung des Erbrechens* bei den einzelnen Tiergattungen gestaltet sich insofern verschieden, als bei Tieren mit geringer Brechfähigkeit, insbesondere beim Pferd, der Vorgang das Bestehen lebensgefährlicher Erkrankungen (übermäßige Magenausdehnung, teilweiser Riß der Magenwand, Dünndarmverschluß) angibt. Aus schon bekannten Gründen (s. S. 1050) kann das Erbrechen ebenfalls beim Pferd, selten bei anderen Tiergattungen, zum Fehlschlucken und dadurch zur Entwicklung einer Fremdkörperpneumonie Anlaß geben.

Eine **Abschwächung der Magenbewegungen** mit Verlangsamung bis gänzlichem Aufhören der Magenentleerung (motorische Insuffizienz) wird vorübergehend durch heftige *psychische Reize* (Angst, Aufregung in fremder Umgebung, Zorn, große Schmerzen) gleichzeitig mit Verminderung der Magensaftabsonderung und des Appetits (nervöse Dyspepsie) auf dem Wege einer Sympathicushemmung veranlaßt (vgl. auch Pawlows Versuche). Ähnliche Folgen kann haben *körperliche Übermüdung* besonders bei ungewöhnlich anstrengender Arbeitsleistung junger Tiere (sog. Futtermüdigkeit, periodische Appetitlosigkeit). Eine weitere, beim Pferd häufige Ursache ist die *Überdehnung des Magens*, wobei die Magenbewegungen durch den rasch anwachsenden Dehnungsreiz zunächst beschleunigt und zeitweilig krampfhaft gestaltet werden, beim Überschreiten einer bestimmten Grenze aber die Muskulatur ihre Kontraktionsfähigkeit einbüßt. Hiergegen wird durch eine nur sehr langsam anwachsende Füllung gleich vom Beginn an eine Abschwächung der Magenkontraktionen veranlaßt, ähnlich wie im Darme beim Tierversuch[1]). In dieser Weise läßt sich deuten die beim Pferde nach vorwiegender Strohfütterung bisweilen vorkommende verspätete Magenentleerung, wiewohl dabei zum Teil auch eine mangelhafte Magensaftabsonderung und ein verlangsamter Ablauf der Spaltungsvorgänge eine Rolle spielen dürften. Beim Huhn kann eine gehaltlose und körnerfreie Fütterung ähnliche Folgen für den Drüsen- und Muskelmagen haben, namentlich eine mangelhafte Entwicklung ihrer Muskulatur nebst hochgradiger Erweiterung der Magenlichtung („Kriegsfuttermagen"[2]).

Ein *Schwund der Magenmuskulatur* bei ausgedehnter Tumorbildung oder infolge von Sklerose kommt sehr selten in Betracht, desgleichen eine schließliche *Erlahmung der dauernd verstärkt arbeitenden Magenmuskulatur* bei Weghindernissen oder nach häufig wiederholten Überfüllungen (bei sog. großen Fressern).

Entzündliche Erkrankungen des Magens sind eine häufige Ursache von Abschwächung der Magenbewegungen einerseits durch Verminderung der Magensaftabsonderung, andererseits wahrscheinlich auch durch eine reflektorische oder von regelwidrigen Zersetzungsstoffen vermittelte Hemmung. Durch sehr *kaltes Trinkwasser* kann beim Pferd die Magenmuskulatur geradezu lahmgelegt werden.

Häufig wirkt auf die Magenbewegungen herabsetzend eine *reflektorische Hemmung* auf dem Wege des Sympathicus, die eine Erschlaffung der Magenmuskulatur (Atonie) bei geschlossenem Pylorus zur Folge hat, wie es im Tierversuch beobachtet wurde[3]) und wie es in Fällen von sekundärer Magenerweiterung im Anschluß an die verschiedenen Formen des Darmverschlusses mit Reizung der sensiblen Nervenendigungen der Darmschleimhaut oder der Serosa, ferner bei akuten Peritonitiden vorzukommen pflegt. Die herabsetzende Wirkung des *Fiebers* dürfte auf einer sympathischen Hemmung und teils auf einer Toxinwirkung beruhen.

Jede Abschwächung der Magenbewegungen oder jedes unüberwindbare Hindernis für die Magenentleerung hat bei uneingeschränkter oder mindestens nicht aufgehobener Nahrungsaufnahme eine **Magenerweiterung** zur Folge[4]).

[1]) Trendelenburg, P.: Physiologische und pharmakologische Versuche über Dünndarmperist. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 81, S. 55. 1917; Dtsch. med. Wochenschr. 1917, S. 1225.

[2]) Eber, A.: Verstopfung des stark erweiterten Magens bei einem Huhn. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1917, S. 160.

[3]) Metzner: Bau und Leistung des sympathischen Nervensystems. Jena 1913. — Lehmann: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 149, S. 413. 1913.

[4]) Marek, J.: Akute Magenerweiterung des Pferdes usw. Zeitschr. f. Tiermed. Bd. 11, S. 282. 1907.

Zu einer solchen gehört eigentlich nicht die einmalige oder manchmal regelmäßig wiederkehrende Umfangsvermehrung des Magens nach überreichlicher Nahrungsaufnahme, wenn dabei die Nahrung zur rechten Zeit restlos nach dem Darm zu befördert wird, trotzdem sie während ihres Verweilens im Magen durch Beeinträchtigung der Zwerchfellbewegungen Störungen der Atmung (sog. abdominelle Dämpfigkeit beim Pferde) aufrecht erhalten kann[1]).

Eine *akute Magenerweiterung* ist bei Tieren, namentlich häufig beim Pferd, die Folge von *Überdehnung* durch Nahrungsbrei oder durch Gase. Ebenfalls häufig beteiligt sich eine *reflektorische Hemmung der Magenentleerung* im Anschluß an die verschiedenen Formen des Darmverschlusses, an Darmverlagerungen und an eine akute Peritonitis. Auf die nicht unwesentliche Bedeutung der nach den Einzeltieren wechselnden Leistungsfähigkeit der Magenmuskulatur läßt auch die Erfahrung schließen, daß unter dem Einfluß gleicher Schädlichkeiten nur manche Tiere erkranken. Die beim Pferde in Begleitung einer *Atropin-* oder *Atropin-Morphiumvergiftung* nicht seltene akute Erweiterung verdankt ihre Entstehung einerseits der Erschlaffung und Bewegungsträgheit der Magenmuskulatur unter dem Einfluß des Atropins, andererseits dem durch das Morphium veranlaßten Pylorusschluß[2]). Sie läßt sich in dieser Beziehung der postoperativen akuten Magendilatation beim Menschen an die Seite stellen. In allen Fällen bildet sich die akute Magenerweiterung nach Behebung der Ursache in kurzer Zeit zurück.

Die *chronische Magenerweiterung* bleibt selbst nach Beseitigung der Ursache lange Zeit oder dauernd bestehen. Sie wird veranlaßt durch fortdauernde und zunehmende *mechanische Hindernisse* für die Magenentleerung, durch Schwund, ab und zu durch einfache Schwäche der Magenmuskulatur in sehr vorgerücktem Alter oder bei gehaltloser Fütterung. Unter solchen Umständen geht die Umfangsvermehrung des Magens zuweilen so weit, daß er z. B. beim Pferd eine Raumgröße von 84 Litern erreichen (gegenüber der gewöhnlichen Raumgröße von 7—15 Litern) und dem Pansenmagen der Wiederkäuer ähnlich werden kann[3]).

Die Folgen der Magenerweiterung für die Verdauung sind stets gefahrbringend. Bei völligem Verschluß, ebenso wie bei zunehmender Verengerung des Pylorus oder des Dünndarms gehen die Tiere durch *Verhungern* zugrunde. Nur von Flynn[4]) liegt eine Beobachtung vor, wo ein 4jähr. Hund mit narbiger Pylorusstenose fast bis zur vollständigen Undurchdringlichkeit (bei der Zerlegung war nur eine Stricknadel hindurchführbar und der Darm vollkommen leer) volle 2 Jahre hindurch überhaupt keine Darmentleerung hatte, dennoch aber die Nahrung stets mit Appetit von ihm verzehrt und darauf innerhalb 2 Stunden wieder erbrochen wurde. Dasch[5]) sah bei einem Hunde mit Magendilatation zufolge einer unvollständigen infrapapillären Duodenalobturation die Erscheinungen echter *Tetanie*, während sonst diese Erkrankung sowie sonstige nervöse Erscheinungen bei Tieren gewöhnlich vermißt werden. Besonders verhängnisvoll kann eine akute Magenerweiterung werden, wenn der Nahrungsbrei stark nachquillt[6]) oder reichlich Gase entwickelt, weil unter solchen Umständen das brusthöhlenwärts gedrängte Zwerchfell die Lungen zum Kollaps zwingt und dementsprechend

[1]) Trinchera: Eigenartige Magenbeschwerden bei jungen Pferden. Clin. vet. 1907, S. 613.
[2]) Magnus, R.: Die stopfende Wirkung des Morphins. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 122, S. 210. 1908.
[3]) Koch: Abnorme Größe des Pferdemagens. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1890, S. 195. — Filipot, Fitzroy: Journ. de méd. vét. 1885, S. 108.
[4]) Flynn: Vet. med. Chicago Bd. 14, S. 367. 1919.
[5]) Dasch, A.: Motorische Insuffizienz zweiten Grades des Magens bei einem Hunde. Tierärztl. Zentralbl. 1912, S. 241.
[6]) Menneking: Zeitschr. f. Veterinärkunde 1915, S. 177.

Dyspnoe und *Kreislaufstörungen*, nicht selten sogar *Erstickung* zur Folge hat. Besonders beim Pferd recht häufig tritt im Anschluß hieran *Magenzerreißung* ein mit Entleerung des Inhaltes in die Bauchhöhle. Nicht selten liegt eine Dehnungszerreißung vor, insofern als die überdehnte Magenwandung dem immer mehr anwachsenden Innendruck nicht mehr Widerstand zu leisten vermag, daher ihre Muskelbündel auseinanderweichen und erst darauf ein durchgehender Riß entsteht. Viel häufiger gibt den Anstoß zur Zerreißung des Magens eine urplötzliche Steigerung des Bauchinnendruckes bei rücksichtslosem Sichniederwerfen und Wälzen, wobei durch Einbiegung der überdehnten Magenwand der Mageninnendruck urplötzlich in die Höhe getrieben wird (in eigener Beobachtung erfolgte bei solchem Anlaß die Zerreißung der Magenwand unter einem deutlich hörbaren zischenden Geräusch). Auf solche Anlässe hin kann sogar ein nicht überdehnter, ja sogar ein normal oder nur mangelhaft gefüllter Magen zerreißen. Andererseits ist auch eine *Selbstzerreißung des Magens*[1]) unter dem Einfluß übermäßig heftiger Kontraktionen der Muskulatur und dadurch bewirkten Emporschnellens des Innendruckes denkbar, wenn auch sicher selten vorkommend. Die als beweisend hierfür angeführten Beobachtungen über Magenzerreißung nach die Peristaltik heftig anregenden Mitteln (Physostigmin, Chlorbarium) können deshalb nicht als maßgebend angenommen werden, weil solche Mittel die Tiere zugleich zu rücksichtslosem Sichniederwerfen veranlassen. Der Riß findet sich übrigens zumeist an der großen Kurvatur des Magens, wo die Dehnung am größten und die Widerstandsfähigkeit der Magenwandung am geringsten ist. Die zum Stattfinden von Zerreißung nötige Höhe des Innendruckes im Magen fanden an gesundem Magen Dassonville und Brocq-Rousseu 50 mm Hg, Fayet und Gassend 63 mm, Marek 100—135 mm Hg.

Untersuchungen über **Störungen der Magensaftabsonderung** im Anschluß an natürliche Erkrankungen der Tiere sind noch kaum angebahnt worden. Dieser Umstand findet hauptsächlich in technischen Schwierigkeiten ihre Erklärung, die besonders bei den großen Tieren unüberwindlich zu sein scheinen. Namentlich ergaben eigene Versuche mit der Sahlischen Desmoidprobe keine eindeutigen Werte. Beim Hunde wurden die ersten Schritte in dieser Richtung von Dasch und von Niedermüller gemacht[2]) und dabei gefunden, daß sich zur Prüfung der motorischen und sekretorischen Leistungen des Magens die Salol-, die Jodipin- und die Desmoidprobe unter krankhaften Verhältnissen nicht eignen, wogegen die Verabreichung von Probemahlzeiten mit darauffolgender Ausheberung des Mageninhaltes mit Hilfe einer Schlundsonde brauchbare Ergebnisse liefern kann. Niedermüller stellte fest bei Hunden mit akutem Magenkatarrh in 8 Fällen verspätete Entleerung und verminderte Gesamtacidität, in weiteren 3 Fällen bloß verminderte Acidität, 2mal nur verspätete Entleerung, 1mal nebst vermehrter Gesamtacidität beschleunigte Entleerung und 1mal nur vermehrte Gesamtacidität. In einer Beobachtung von Dasch bei einem Hunde mit motorischer Insuffizienz des Magens zufolge einer infrapapillären Duodenalobturation zeigte sich die Magensaftabsonderung sehr gut, nur war die Wirkung des Magensaftes durch die Beimischung von Galle vermindert, daher in dem zunächst in üblicher Weise entnommenen Inhalte keine freie Salzsäure nachweisbar; eine solche konnte vielmehr erst dann gefunden werden, wenn der Mageninhalt durch Ausspülung von der Magenschleimhaut entfernt und durch die noch zurückgebliebenen Nahrungsreste eine frische Absonderung angeregt wurde.

[1]) Zschokke, E.: Über Kolik. Festschr. d. Univ. Zürich, 1914.

[2]) Dasch, A.: Mageninhaltsprüfung usw. Österr. Wochenschr. f. Tierheilk. 1913, S. 214. — Niedermüller, Fr.: Motilität und Sekretion des Magens in gesunden und kranken Hunden. Dissert. Budapest 1914.

Entsprechend den vielfachen Übereinstimmungen zwischen den Versuchsergebnissen Pawlows an gesunden Tieren und den Beobachtungen an Menschen läßt sich erwarten, daß bei Tieren unter krankhaften Verhältnissen mehr oder weniger ähnliche Änderungen der Magensaftbildung vorkommen und auch ähnliche Folgen für die Magenverdauung, für die Gärungs- und sonstigen bakteriellen Vorgänge haben, bei den Pflanzenfressern andererseits aber dabei auch den in der rohen Nahrung vorhandenen Enzymen eine Bedeutung zukommt.

Häufig sind bei Tieren Störungen der Verdauung durch **Magenparasiten.** Das dem Kulturmenschen gegenüber bei Tieren überaus häufige Vorkommen von tierischen Schmarotzern im Magen-Darmkanal und in sonstigen inneren Organen findet darin seine Erklärung, daß entsprechend der Lebensweise der Tiere sich ihrer Nahrung leicht Eier und Larven von Entozoen beimischen und in der zumeist roh verzehrten Nahrung sich lebend erhalten können. Manche von ihnen, wie namentlich die im Magen beim Pferde häufigen *Fliegenlarven*, vermindern die magensaftbereitende Fläche der Schleimhaut, wenn sie sich in der Fundus- und der Pylorusgegend zu Hunderten mit ihren Mundhaken angeheftet haben und ebenso viele bis linsengroße Bohrlöcher mit einem entzündlichen Ringwall in der Schleimhaut erzeugen. Unter Umständen werden hierbei auch etwas größere Blutgefäße verletzt und dadurch stärkere Blutungen veranlaßt. Aber auch die motorische Tätigkeit des Magens erfährt eine der Menge der Larven entsprechende Beeinträchtigung. Eine Perforation des Magens ist ebenfalls möglich. Wahrscheinlich geben fernerhin die Larven einen Giftstoff ab, der nach seiner Resorption hämolytisch wirkt[1]). Hiergegen wirken die *Nematoden* weniger durch einen örtlichen Reiz, sondern hauptsächlich durch Blutentziehung und durch toxische Blutschädigung krankmachend, wie namentlich bei der Magenwurmkrankheit der Wiederkäuer. Nur beim Schwein und bei Vögeln werden durch manche Nematoden katarrhalische oder entzündliche Veränderungen der Magenschleimhaut hervorgerufen.

Eine weitere Eigentümlichkeit bei Tieren ist das häufige Vorkommen von *Fremdkörpern im Magen*. Von Hunden werden solche recht häufig aus Spielerei, beim Apportieren, zufolge psychotischer Störungen (Lyssa) oder vielfach als unvermeidliche Nahrungsbestandteile aufgenommen. Die von Rindern ebenfalls häufig verschluckten Fremdkörper werden in der Regel schon durch die Vormagen abgefangen (s. S. 1065). Stumpfe Fremdkörper werden zuweilen alsbald erbrochen, ohne krankmachend gewirkt zu haben, oder bleiben längere Zeit schadlos im Magen liegen. Zumeist erkrankt aber der Magen katarrhalisch oder entzündlich, ein anderes Mal wird der Pylorus verlegt oder durch spitze Fremdkörper die Magenwand durchbohrt. Andererseits können dünne, spitze Fremdkörper (Nadel) schadlos den Magen und den Darm verlassen.

Als **peptisches (rundes, chronisches) Magen- und Duodenalgeschwür** bezeichnet man auch in der Veterinärmedizin bis in die Schleimhaut oder noch tiefer gehende Gewebsverluste, die durch die verdauende Wirkung des im Wesen ungehindert abgesonderten Magensaftes auf die infolge stellenweiser Schädigungen dem Magensafte nicht mehr widerstehende Magen- und Duodenalwand entstehen, im Gegensatze zum Menschen aber selten eine ausgesprochene chronisch-fortschreitende Eigenschaft erkennen lassen. Hiergegen kommen die nicht peptischen Magen- und Darmgeschwüre einfach durch Gewebszerfall zustande bei zumeist entzündlichen Magen- und Darmerkrankungen mit Störung der Magen-

[1]) Seyderhelm, K. u. R.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 76, S. 149. 1914; Bd. 82, S. 253.

saftbildung, wo dann die schwer geschädigten Teile der Schleimhaut nicht verdaut, sondern nach ihrem Zerfall einfach abgestoßen werden[1]).

Im Gegensatze zu den recht mannigfaltigen ätiologischen Anlässen beim Menschen[2]) lassen sich nach Joests übersichtlicher Darstellung die peptischen Magengeschwüre bei Tieren hauptsächlich mit örtlichen Blutströmungsstörungen und traumatischen Einwirkungen in ursächlichen Zusammenhang bringen, insofern als in beiden Fällen zunächst nur eine höchstens die oberflächlichste Schicht der Propria mucosae mitergreifende Erosion oder ein tiefer reichendes akutes Geschwür und erst daraus bei längerer Dauer der Schädlichkeit ein echtes peptisches Geschwür entsteht. *Örtliche Blutströmungsstörungen* stellen sich zuweilen ein nach *embolischer Verlegung kleiner Arterienäste* in der Magenwand, die nur sehr enge oder überhaupt keine Anastomosen miteinander bilden und infolgedessen einen hämorrhagischen oder einen anämischen Infarkt mit schwerer Ernährungsstörung oder Nekrose des entsprechenden Teiles der Magenwand zur Folge haben, wie in einer Beobachtung von Joest. Möglicherweise ähnlich entstehen Magengeschwüre nach ausgedehnten *Hautverbrennungen* bei Katzen, ferner im Anschluß an eine frische *Trichinose*. Des weiteren kommt in Betracht eine *Druckanämie* umschriebener Magenwandbezirke, nach Fuchs[3]) namentlich an den Kuppen der Schleimhautfalten hauptsächlich bei leerem Magen, nach Joest[4]) durch Druck auf die Blutgefäße bei Lymphadenose oder sonstigen Gewebswucherungen in der Submucosa (Geschwulst, chronische Entzündung, infektiöses Granulom). Umschriebene *tiefgreifende Entzündung* der Magenschleimhaut sowie *Schleimhautblutungen* beliebiger Herkunft können ebenfalls eine Grundlage zur Geschwürsbildung abgeben, wenn die durch sie erzeugten Gewebsstörungen länger andauern, wie sehr häufig bei der Rinderpest[5]). Die durch örtliche Blutkreislaufstörungen veranlaßten Geschwüre sind nicht an bestimmte Bezirke des Magens gebunden und können namentlich auch in der Vormagenabteilung des einhöhligen Magens bei Pferd und Schwein entstehen.

Peptische Labmagengeschwüre traumatischer Herkunft finden sich häufig bei jungen Kälbern solcher Gegenden, wo die Tiere allzufrüh abgesetzt (entwöhnt) und mit Rauhfutter ernährt werden. Die Pathogenese dieser Rauhfuttergeschwüre der Kälber haben Bongert und Tantz[6]) klargelegt und darin zusammengefaßt, daß Schleimhautteile der Pylorusgegend durch die vorübergeschobenen Futterteile verletzt, in dieser Weise darin Blutungen und traumatische Erosionen erzeugt werden, die dann zufolge der auch weiterhin sich wiederholenden traumatischen Schädigung der freigelegten Gewebsteile und unter der Mitwirkung des Magensaftes alsbald in echte peptische Geschwüre übergehen, diese

[1]) Joest, E.: Spezielle pathologische Anatomie der Haustiere. Bd. I, S. 371—382. Berlin 1919.

[2]) Michaud, L.: Mohr-Staehelins Handb. d. inn. Med. Bd. III, S. 713 (Lit.). Berlin 1918. — Rohde, C.: Mechanische Entstehung des Ulcus duodeni. Klin. Wochenschr. 1923, S. 394. — Nissen, R.: Pathogenese des chronischen Magengeschwürs. Ebenda 1922, S. 715 (Lit.). — Hajashi, T.: Experimentelle Beiträge zur Frage der Ulcusentstehung. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 34, S. 224. 1923 (Lit.).

[3]) Fuchs, H.: Beiträge zur Kenntnis der Magengeschwüre bei Haustieren. Dissert. Gießen 1911.

[4]) Joest, E.: Ber. d. tierärztl. Hochschule, Dresden 1913.

[5]) Mrowka, W.: Studien über die ostasiatische Rinderpest. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere Bd. 15, S. 139. 1914.

[6]) Bongert, J.: Entstehung und sanitätspolizeiliche Beurteilung des Ulcus pept. bei Kälbern. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 22, S. 333. 1912. — Tantz, A.: Beiträge zum Vorkommen, zur Ätiologie und zur fleischbeschaulichen Beurteilung des Ulcus pept. beim Rinde. Diss. Gießen 1912. — Bautz, F.: Ill. landw. Zeit. 1921, S. 10. — Révész, A.: Beiträge zur Pathologie des Magengeschwürs bei Kälbern. Közlemények az összehasonlító élet-és kórtan köréből. Bd. 20, S. 5. 1926.

in die Tiefe greifen und auch der Fläche nach sich weiter verbreiten. Dabei wird nach Joest die verdauende Wirkung des Magensaftes dadurch begünstigt, daß in den einmal entstandenen Gewebsverlusten breiiger Mageninhalt zurückgehalten und in dieser Weise dessen Dauerwirkung ermöglicht wird. Eine entscheidende Rolle spielt hierbei ferner das für junge Kälber eigentümliche Vorhandensein einer starken Einschnürung und davor einer bedeutenden Ausweitung des Labmagens am Pylorus (Abb. 193a—c), wodurch der rauhe Mageninhalt aufgehalten wird und dabei ebenso wie bei seinem Durchzwängen durch die Einschnürungsstelle Verletzungen der Schleimhaut entstehen. Die nachteilige Wirkung des frühzeitigen Überganges von ausschließlicher Milchnahrung zur Trockenfütterung wird dadurch ermöglicht, daß entsprechend der noch unvollständigen Entwicklung der Vormagen in den ersten drei Lebenswochen überhaupt kein Wiederkauen stattfindet und auch später bis zur 10. bis 12. Lebenswoche oder darüber unzureichend bleibt, das nur grob gekaute Rauhfutter infolgedessen mit Umgehung der Vormagen vorwiegend unmittelbar in den Labmagen befördert wird, ohne darauf wieder gründlich wiedergekaut werden zu können. Mit der allmählich kräftigeren Entwicklung der Vormagen bei etwas älteren Jungrindern bleibt der nachteilige Einfluß der Fütterung aus, und Labmagengeschwüre sind dann selten.

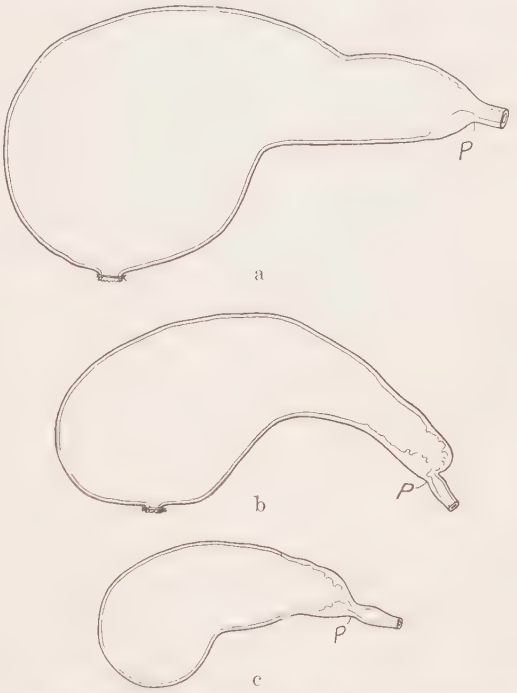


Abb. 193a—c. Übersichtsbild des Labmagens beim erwachsenen Rind (a), beim Kalbsfeten (b) und beim neugeborenen Schaflamm (c). *P* = Pylorus.

In Übereinstimmung mit der Pathogenese steht der typische *Sitz der Rauhfuttergeschwüre* in der Pylorusgegend und am Ende der angrenzenden Spiralfalten, desgleichen ihr *Zusammenhang mit dem Lebensalter*, insofern als sie von 1500 untersuchten Kälbern im Alter unter 4 Wochen (bei ausschließlicher Milchnahrung) überhaupt nicht, im Alter von 4—5 Wochen bei 78,4%, im Alter von 8 Wochen bei 94,8%, im Alter von 10—12 Wochen bei 95,6% und im Alter von 12—14 Wochen bei 98% der Tiere zu finden waren, und zwar bei mindestens 10—12 Wochen alten Kälbern schon zusammen mit einer mit dem Alter steigenden Anzahl von Narben. Jungrinder im Alter von $^1/_2$—$1^1/_2$ Jahren ließen nur Narben in 68,7% derFälle erkennen.

Ab und zu kommen auch in anderer Weise, so namentlich zufolge einer Druckschädigung der Schleimhaut durch Fremdkörper (Sand, Kies), entstandene peptische Magengeschwüre bei Tieren beliebigen Alters und beliebiger Gattung vor. Auch solche Geschwüre lassen keinen Lieblingssitz im Magen erkennen.

Die bei Tieren seltenen *peptischen Duodenalgeschwüre* entstehen zumeist nahe am Pylorus, doch auch im Bereiche der Einmündungsstelle des Ductus choledochus. Joest nimmt als Grundlage für ihre Entwicklung örtliche Blutkreislaufstörungen (Embolien, Blutungen) an. In eigenen drei Beobachtungsfällen bei zwei Hunden und einer Katze mit Undurchgängigkeit des Choledochus

infolge von Narbenstriktur dürfte die dauernde Gallenstauung irgendwie im ursächlichen Zusammenhang gewesen sein, ähnlich wie im Tierversuch nach Choledochusunterbindung.

4. Störungen der Darmverdauung.

Die im Magen verschieden weit vorgeschrittene Verdauung wird im Duodenum, zwischen Pylorus und Einmündungsstelle des Gallen- und Pankreasganges, wie im Pylorusteil des Magens weiter fortgesetzt. Dieser Abschnitt ist aber bedeutungsvoll nur bei den Wiederkäuern, entsprechend der beim Rinde 50—70 cm, bei Schaf und Ziege 25—36 cm betragenden Entfernung der genannten Ausführungsgänge vom Pylorus, ferner bei den Vögeln (s. S. 1067). Die Verdauungsvorgänge im Darme der Vögel lassen auch in der Richtung eine Sonderstellung erkennen, als der stark entwickelte paarige Blinddarm mit seiner kloakenwärts gerichteten und von einer Schleimhautduplikatur klappenartig überdeckten Öffnung in den Dickdarm mündet und allem Anscheine nach nur bei dünnflüssiger Beschaffenheit des Darminhaltes einen Teil von diesem unter der Saugwirkung seiner peristaltischen Bewegungen aus dem Dickdarm in sich aufnimmt, um die flüssigen Inhaltsmassen zu resorbieren und die dicklichen Rückstände in den Dickdarm zurückzubefördern. Der Blinddarm der Vögel scheint daher hauptsächlich die Rolle eines Wassersparers gegen drohende Wasserverluste bei dünnflüssigen Darmentleerungen zu spielen[1]).

Ähnlich wie beim Menschen dient das *Jejunum* mehr der Aufspaltung und dem Löslichmachen der Nahrungsstoffe, sein Endteil sowie das *Ileum* vorwiegend der Resorption.

Die mächtige Entwicklung des *Caecums* und des *Kolons* bei den Equiden, dem Kaninchen, den Wiederkäuern und zum Teil auch beim Schwein deutet auf die Bedeutung dieser Darmteile nicht nur bei der Resorption, sondern auch bei der Verdauung, in erster Linie bei der Verdauung der Cellulose, hin, die bei Equiden und beim Schwein fast ausschließlich in diesen Darmteilen abzulaufen scheint.

a) Störungen der Darmsaftbereitung und Veränderungen des Darminhaltes.

Störungen der Darmverdauung können vor allem durch *Ausfall* oder durch *Veränderungen der Galle und des Pankreassaftes* eintreten (s. Leber- und Pankreaserkrankungen).

Über *Störungen in Absonderung und Zusammensetzung des Darmsaftes* in Begleitung von Erkrankungen der Darmschleimhaut und von solchen entfernt liegender Organe sind keine Untersuchungen und Bestimmungen bekannt. Bei Berücksichtigung der normalphysiologischen Feststellungen läßt sich aber nicht daran zweifeln, daß in Begleitung katarrhalischer oder entzündlicher Vorgänge im Darme sowie im Anschluß an die unter solchen Umständen vorliegende Schädigung und Entartung des Darmepithels eine *Verminderung der Darmsaftfermente* zustande kommt und die Spaltung der Eiweißstoffe, Fette und Kohlenhydrate, des weiteren vielleicht auch die Aktivierung des Trypsins durch den Ausfall der Enterokinase Not leidet. Diese Störungen erfahren dadurch eine Steigerung, daß bei entzündlichen Vorgängen auch eine *Änderung in der Zusammensetzung des Darmsaftes* durch die vermehrte Schleimbildung und die entzündliche Ausschwitzung eines eiweißhaltigen flüssigen Exsudates zustande kommt, wodurch der Wucherung von Darmmikroorganismen und in dieser Weise einer unzweckmäßigen Veränderung der chemischen Reaktion des Darminhaltes Vorschub geleistet wird.

Eine Störung in der Darmsaftbereitung entsteht weiterhin bei fortgesetzter *unzureichender Alkalizufuhr* (s. S. 1047), insofern als beim Alkalimangel der Blutflüssigkeit die ihrerseits an Alkalicarbonat reichen Verdauungssäfte (den Magensaft ausgenommen) in unzureichender Menge bereitet werden und überdies auch die Alkalizität des abgesonderten Saftes vermindert sein dürfte (s. Lecksucht, S. 1047).

Der Darm ist bekanntlich zugleich ein wichtiges Exkretionsorgan für verschiedene Eiweißabbaustoffe und für eine Reihe von Salzen, doch auch für ver-

[1]) Browne, T. G.: Some observat. on the dig. system of the fowl. Journ. of comp. pathol. a. therapeut. Bd. 35, S. 12. 1922.

schiedene in das Blut aufgenommene gelöste fremdartige Stoffe. Kein Wunder daher, wenn bei *schwergeschädigter Nierentätigkeit* die Darmschleimhaut, indem sie stellvertretend größere Mengen von Harnstoff ausscheidet, durch das sich aus diesem unter der Einwirkung mancher Darmbakterien bildende Ammoniumcarbonat in ihrer Ernährung schwer geschädigt werden und selbst der Nekrose anheimfallen kann. Auch Bakteriengifte und selbst *Bakterien*, ferner ins Blut übertretende *giftige Eiweißspalterzeugnisse* kommen oft vorwiegend oder ausschließlich durch den Darm zur Ausscheidung, wobei sie die Schleimhaut schädigen und dadurch den Anstoß zu verschiedengradigen, katarrhalischen bis hämorrhagischen oder selbst pseudomembranösen Entzündungen und entsprechenden Veränderungen des Darminhaltes sowie der Darmsaftbildung geben. Hierher gehört auch die *Enteritis anaphylactica*[1]), sowie die *Enteritis in Begleitung der Serumkrankheit*[2]), bei *Septikämien*, doch auch im Verlaufe mancher *infektiöser Erkrankungen entfernt liegender Organe*. Ins Blut gelangte *Darmbakterien* (Coli-, Proteus-, Paratyphusbacillen) wirken einerseits unmittelbar bei ihrer Ausscheidung schädigend auf die gesamte Magendarmschleimhaut, andererseits auch durch die unter ihrem Einfluß aus den Organstoffen cytolytisch entstandenen giftigen Abbauerzeugnisse. Ähnlicher Herkunft dürften sein manche kryptogenetischen Fälle hämorrhagischer Darmentzündungen bei Hunden. Auch *exogene Giftstoffe*, wie Quecksilber, Aloin, können bei ihrer Ausscheidung durch die Dickdarmschleimhaut diese schädigen.

Nicht näher bekannte exogene Reizstoffe dürften sich beteiligen an der Hervorrufung des *schleimig-membranösen Darmkatarrhs*. Es werden im Ileum, Caecum und Kolon nebst katarrhalischen Veränderungen ungewöhnlich reichliche Schleimmassen abgesondert und als haut-, röhren- und walzenförmige Gebilde von $^1/_2$—1, ausnahmsweise 8 m Länge, beim Pferd von bedeutend geringerer Größe unter durchfallartigen Erscheinungen entleert, worauf zumeist alsbald Genesung eintritt. Solche Massen bestehen fast ausschließlich aus eingedicktem Schleim, beim Pferd enthalten sie aber oft auch Fibrin. Eine neurotische Grundlage für diese Erkrankungen fand sich bei Tieren nicht.

Störungen in der Darmresorption. Nach normalphysiologischen Feststellungen wird die Nahrungsaufsaugung im Darme nach den Gesetzen der Diffusion und Osmose im fördernden oder im hemmenden Sinne beeinflußt, in der Hauptsache sind aber die Resorptionsvorgänge von der aktiven Tätigkeit und dem physikalisch-chemischen Zustande des Darmepithelprotoplasmas abhängig. Entsprechend den mehr oder weniger tiefgreifenden Protoplasmaveränderungen im Darmepithel bei *Enteritis* nimmt die Resorption einzelner Stoffe durch Verminderung der Triebkraft der aktiven Zelltätigkeit ab, andere sonst schwer resorbierbare Verbindungen werden wiederum aufsaugungsfähig infolge des Wegfalles der auswählenden Tätigkeit des Darmepithels. Andererseits vermindert sich die an die Unversehrtheit des Epithels gebundene Seitigkeit der Darmschleimhaut und läßt infolgedessen Wasser und darin gelöste Salze nach dem Darminnern als Transsudat austreten, dem sich zufolge der gleichzeitig bestehenden entzündlichen Reizung der Blutgefäße auch Blutplasmateile und Blutzellen als Exsudat beimischen. Die sehr große Oberflächenausdehnung des Darmes macht es begreiflich, daß solche Transsudations- und Exsudationsvorgänge bedeutende Verluste an Blutbestandteilen zur Folge haben. Es geht zunächst rein transsudatorische Ausschwitzung vor sich bei *hochgradiger Blutstauung*

[1]) Schittenhelm, A.: Jahresbericht über die Ergebnisse der Immunitätsforschung. Bd. VI, Abt. 1, S. 115. 1910.

[2]) Widmer, H.: Über enteritische Erscheinungen bei den Serumkrankheiten. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 125, S. 51. 1918.

im Pfortaderkreislauf infolge der erhöhten Durchlässigkeit der Gefäßwand, wenn zufolge der venösen Drucksteigerung der Druckunterschied (Gefälle) zwischen dem arteriellen und venösen System mindestens auf 8 mm Hg herabgesunken ist, wie es Modrakowski am Lungenkreislauf versuchsmäßig nachgewiesen hat[1]). Eine so weitgehende Abnahme des Druckgefälles pflegt bei Herzschwäche, desgleichen meist auch bei hepatogenen Portalstauungen nicht einzutreten, wo dann höchstens die Resorption besonders von Fetten gestört wird. Hiergegen veranlaßt eine vollständige Verlegung der Pfortader oder ihrer Hauptäste, ähnlich wie das Zusammendrücken der mesenterialen Blutgefäße bei Lageveränderungen des Darmes, ein sehr bedeutendes Emporsteigen des venösen Druckes in den zugehörigen Darmteilen und dadurch eine reichliche Transsudation in das Innere der zugehörigen Darmteile. Ähnliches stellt sich auch dann ein, wenn bei *Mesenterialarterienthrombose* zufolge einer bedeutenden arteriellen Drucksenkung unterhalb der Verlegungsstelle das Druckgefälle stark abgenommen hat.

Eine ungewöhnliche **Veränderung in der Zusammensetzung der Darmflora** entsteht entweder durch einseitige Wucherung der Milchsäurebakterien mit *verstärkter saurer Gärung* des Darminhaltes und Verdrängung der Fäulniserreger, ein anderes Mal durch vorwiegende Vermehrung der Fäulniserreger mit *gesteigerter Eiweißfäulnis* und Verdrängung der Milchsäurebakterien. Die saure Gärung gibt sich zu erkennen durch saure Reaktion und oft auch durch einen säuerlichen Geruch der Darmentleerungen, die vermehrte Eiweißfäulnis durch einen fauligen bis aashaften Geruch der alkalisch oder neutral reagierenden Faeces. Einseitige *Wucherung von Milchsäurebakterien* wird oft veranlaßt durch Überfütterung mit stärkemehlreichen Nahrungsstoffen, die mitsamt ihren Abbaustoffen einen günstigen Nährboden für solche Mikroorganismen bieten. Nicht selten spielen eine Rolle anderswie entstandene Verdauungsstörungen, unter Umständen sogar gewisse Boden-, Wasser- und Fütterungsverhältnisse, wie in einem Pferdebestande[2]), wo wahrscheinlich zusammen mit salzarmem, fast wie destilliertem Trinkwasser und wahrscheinlich auch mit einer mangelhaften Stallhygiene eine *Dysbiose der Darmflora* zur Entwicklung kam, in der Richtung, daß nach dem Verdrängen der Colibakterien und der Fäulniserreger die Milchsäurebakterien überwogen und daneben ein ebenfalls lebhafte saure Gärung erzeugender großer Diplokokkus anzutreffen war. Jedenfalls geht aus dieser Feststellung hervor, daß eine dauernde Vermehrung gärungserregender Bakterien im Darme auch ohne äußerlich erkennbare Verdauungsstörungen vorhanden sein und sogar zur Entwicklung rachitischer oder osteomalacischer Erkrankungen Anlaß geben kann.

Die *Wucherung von Fäulniserregern* steht zuweilen mit überreichlicher Aufnahme eiweißreicher Nahrungsstoffe im ursächlichen Zusammenhang, meist jedoch mit der Ausschwitzung eines eiweißreichen Trans- oder Exsudates oder von Blut in das Darminnere, nicht selten ferner mit ausgedehnten Nekrosen der Darmschleimhaut.

Durch die übermäßige Vermehrung mancher Darmbakterien zufolge der angeführten Anlässe, zuweilen ferner im Anschluß an eine Überanstrengung bei langdauernden Fuß-, Eisenbahn- und Schiffstransporten oder bei Dauerritt wird zuweilen sogar eine schwere Darmentzündung hervorgebracht. Ähnlich verhalten sich auch manche von Haus aus pathogene Mikroorganismen, insofern als sie sich im Darme schadlos aufhalten können und erst bei Herabsetzung der Wider-

[1]) Modrakowski, G.: Über die experimentelle Erzeugung von Lungenödem. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 158, S. 527. 1914.

[2]) Scheunert, A. u. A. Hopffe: Studien über Ostitis fibrosa bei Pferden. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere Bd. 23, S. 169. 1921.

standsfähigkeit des Körpers durch irgendwelche äußere Anlässe sich rasch zu vermehren beginnen[1]).

Das beim Schwein häufige *Luftblasengekröse* entsteht durch die unter Gasbildung vor sich gehende Spaltung des bei Darmkatarrhen und bei überreichlicher Kohlenhydratzufuhr in die Gewebsspalten der Darmwand resorbierten Milchzuckers durch dahin gelangte Colibakterien im Bereiche des Gekröseansatzes. Beim Menschen werden ähnliche Veränderungen in weit größerer Ausbreitung an der dem Gekrösansatz gegenüberliegenden Wölbung des Darmrohres angetroffen[2]).

Eine weitere wesentliche Verschiedenheit in der Zusammensetzung der Darmflora entsteht durch Aufnahme *pathogener Bakterien* mit der Nahrung oder dem Trinkwasser, deren selbst wenig widerstandsfähige Vertreter, wie z. B. die Malleusbacillen, durch die Salzsäure des Mageninhaltes zum Teil nicht angegriffen werden und den Darm erreichen können[3]). Eine Änderung in der Darmflora kann endlich als die Folge von Ausscheidung im Blute kreisender Bakterien durch den Darm in die Erscheinung treten.

Die *Folgen einer Verschiebung in der Zusammensetzung der Darmflora* bestehen sehr häufig in Schädigung der Darmepithelien durch die Stoffwechselerzeugnisse und Toxine der einseitig wuchernden oder pathogenen Mikroorganismen sowie durch die dabei im Darminhalt erzeugten regelwidrigen Abbaustoffe. Die in dieser Weise hervorgebrachte Entartung oder Nekrose des Darmepithels führt dann zur Entwicklung verschiedengradiger entzündlicher Vorgänge, die Resorption von Bakterien oder deren Giftstoffe in das Schleimhautgewebe sogar zu einer Allgemeininfektion, derzufolge das Fleisch solcher Tiere zum menschlichen Genuß ungeeignet wird (Fleischvergiftungsgefahr). Bakteriengifte gelangen in den Blutstrom unter Umständen auch ohne eine Bakterienwucherung im Darme, wenn solche in der Nahrung vorgebildet vorhanden und die sie erzeugenden Bakterien im Tierkörper nicht vermehrungsfähig sind (Botulismus). In der Außenwelt gebildete Fäulnisstoffe spielen allerdings selten eine krankmachende Rolle, da erst bei weit vorgerückter Fäulnis stark giftig wirkende Abbaustoffe entstehen, bereits stark verfaulte und daher ekelerregende Stoffe aber nicht mehr gern aufgenommen werden.

Ungemein häufig sind bei Tieren **tierische Darmschmarotzer** (s. S. 1075), deren nachteilige Wirkung sich vor allem durch *mechanische Reizung* der Schleimhaut geltend macht (Druck, Bewegungen, Kratz- und Bißwunden). Ab und zu veranlassen sie *Darmperforation* oder *Darmzerreißung* (Knäuelbildung), des weiteren *Stenose* oder *Verlegung des Darmes* durch Bildung größerer Klumpen (Ascaris, Tänien), doch auch des *Gallenganges*, besonders beim Schwein (Ascaris lumbricoides). *Reizung der Magenschleimhaut* oder *Kehlkopfstenose* ist ebenfalls möglich durch Hinaufbeförderung größerer Darmwürmer in den Magen und dann in den Rachen. Durch Erzeugung von Zusammenhangstrennungen in der Darmschleimhaut können manche Arten von Schmarotzern *bakteriellen Infektionen* Vorschub leisten. Kurz nach der Invasion machen die Embryonen und Larven vieler Darmschmarotzer aktive oder passive Wanderungen im Körper, wobei sie die Darmschleimhaut durchbohren und dann mit dem Pfortaderblut

[1]) Heuss: Kritisches über distanzreiterl. Fragen usw. Zeitschr. f. Veterinärkunde, 1908. S. 97 u. 145. (Lit.). — Graham, R., Fr. H. K. Raynolds u. J. F. Hill: Bact. studies of a perac. disease etc. Journ. of the Americ. vet. med. assoc. Bd. 56, S. 586. 1920.

[2]) Joest, E.: Einige Bemerkungen zur Pathogenese des Intestinalemphysems. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 224, S. 524. 1921. — Jármai, K.: Beiträge zur Ätiologie des Emphys. intest. et mesent. Állat. Lapok 1920, S. 143.

[3]) Hutyra, Fr.: Untersuchungen über Pathogenese der Rotzkrankheit. Zeitschr. f. Tiermed. Bd. 11, S. 241. 1907 (Lit.).

in die Leber, aus dieser schließlich in die Lungen fortgeschwemmt werden, darauf über die hinteren Luftwege und den Rachen wieder nach dem Magen und dem Darm zu vordringen, wie namentlich die Ascariden[1]). Andere (Ankylostomum, Bunostomum, Strongyloides) zwängen sich durch die Hautporen hindurch und gelangen dann über das Blut- und Lymphgefäßsystem in die Lungen und schließlich, den Ascarislarven ähnlich, in den Darm. Solche wandernde Wurmlarven schädigen die Gewebe nicht nur rein mechanisch, sondern auch durch ihre Stoffwechselerzeugnisse, mitunter ferner dadurch, daß sie Bakterien mitführen und diese dann in den verletzten Geweben ablagern[2]). Sogar für protozoäre Infektionen kann der Boden durch die im Darme angesiedelten Larven vorbereitet werden[3]).

Des weiteren werden vielfach *Entzündungsherde* als Wurmknoten unter Mitwirkung der mitgeführten oder nachträglich eingewanderten Bakterien zur Entwicklung gebracht und bei zahlreichen solchen, oft vereiternden Knoten schwere Störungen der Darmverdauung erzeugt.

Ein weiterer Nachteil der Darmwürmer besteht in *Entziehung von Nährstoffen*, welche Schädigung allerdings weit hinter den sonstigen Wirkungen zurückbleibt. Viel bedeutungsvoller ist das *Saugen von Blut* mancher Wurmarten, des weiteren die Abscheidung *blutkörperchenzerstörender* und einen *vermehrten Eiweißzerfall veranlassender Gifte*[4]). Die unter Umständen auftretenden *Nervenstörungen* (Erregung, Krämpfe, Lähmung) werden sicher nicht reflektorisch, sondern wohl durch resorbierte Giftstoffe veranlaßt. Die Abgabe von giftig wirkenden Stoffen an das Wirtstier erhellt auch aus dem regelmäßigen Vorkommen von *Bluteosinophilie*, unter Umständen ferner einer *verminösen Anaphylaxie*.

Am gefährlichsten sind unter sonst gleichen Umständen die blutsaugenden, hämolytische und sonstige Giftstoffe erzeugenden und die Darmschleimhaut geradezu anfressenden oder in sie eindringenden Darmwürmer, während ihre Körpergröße an sich zumeist nur eine untergeordnete Bedeutung hat.

Bei vielen Tieren finden sich *Protozoen* im Darme. Ihre häufigsten Vertreter sind die *Coccidien*, deren nackte Entwicklungsformen in das Innere der Darmepithelien eindringen und sich auf Kosten deren Protoplasmas ernähren, dieses schließlich sprengen und so die Zelle zum Absterben bringen. Während ihrer ungemein regen Vermehrung durch Schizogonie werden in dieser Weise besonders leicht beim Rinde größere Strecken der Darmschleimhaut ihres Epithelüberzuges verlustig und aus den nunmehr entblößt daliegenden und mit den Darmfermenten in Berührung stehenden Blutcapillaren Blutaustritte veranlaßt (rote oder Coccidienruhr der Rinder). Aber auch sonst entstehen schwere, oft tödliche Verdauungsstörungen mit Darmkatarrh oder Darmentzündung infolge des massenhaften Zugrundegehens von Darmepithelien. Während sich den metazoären Parasiten mit Wurmmitteln beikommen läßt, bleiben die Coccidien durch solche Stoffe unbeeinflußt, da sie gegen die ohne Schaden für das Wirtstier überhaupt anwendbaren Mittel durch die sie einschließenden Darmepithelien geschützt sind.

---

[1]) Stewart: Brit. med. journ. Bd. 2, S. 5, 474 u. 753. 1916; Bd. 1, S. 102. 1919; Parasitology Bd. 9, S. 213. 1917; Bd. 10, S. 189-u. 197. 1918; Bd. 11, S. 385. 1919. — Ransom u. Foster: Journ. of parasitol. Bd. 5, S. 93. 1919. — Yoshida: Journ. of parasitol. Bd. 5, S. 105. 1919.

[2]) Blieck, L. de u. E. A. R. F. Baudet: Bakterielle Infektion infolge des Eindringens von Strongyloideslarven durch die Cutis. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1920, S. 620. — Fiebiger, J.: Tierische Parasiten der Haustiere. 2. Aufl. Wien u. Leipzig 1922.

[3]) Smith, Th.: Blackhead in turkeys. Journ. of exp. med. Bd. 31, S. 647. 1920.

[4]) v. Linstow: Die durch tierische Parasiten erzeugten toxischen Stoffe. Tierärztl. Kongr., Budapest 1905; Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1906, S. 384.

Die zu den Flagellaten gehörenden *Trichomonasarten* sind regelmäßige Bewohner des Darmes, besonders in der den Epithelbezug überziehenden Schleimschicht und häufig auch am Grunde der Darmeigendrüsen des Blinddarmes aller Gattungen der Hausvögel, üben aber unter besonderen Umständen auch eine tödlich krankmachende Wirkung aus, in erster Linie bei jungen Truthühnern. Hierbei wandern sie in die Epithelien der Darmeigendrüsen ein, bringen sie zum Zerfall und gelangen schließlich auch in das submuköse Bindegewebe, einige sogar mit dem Pfortaderblut in die Leber, wo dann nekrotische Herde entstehen.

Echte *Amöbendysenterie* wurde nur vereinzelt bei Tieren (Melos taxus, Affen, Hunden), außerdem enzootisch im Meerschweinchenbestande eines hygienischen Institutes beobachtet. Die Erscheinungen ähnelten denen bei Amöbendysenterie des Menschen.

Konkremente und Konglomerate im Magendarmkanal[1]). Nach der Joest-schen Einteilung gehören in die Hauptgruppe der Konkremente alle durch Niederschlag aus Sekreten und Exkreten entstandenen festen Gebilde, die ihrerseits entweder als Calculi veri, als Bezoare oder als Calculi spurii in die Erscheinung treten. Hiergegen bestehen die Konglobate der zweiten Hauptgruppe bloß aus zusammengeballten unverdauten Nahrungsbestandteilen oder Fremdkörpern ohne wesentliche Beimengung von ausgeschiedenen anorganischen Salzen.

Die *Calculi veri* sind spezifisch schwere, steinharte Gebilde hauptsächlich aus anorganischen Salzen, ferner aus geringen Mengen und die innigere Verbindung der Bestandteile sichernden spärlichen organischen Stoffen, die bei Behandlung des Steins mit verdünnter Salzsäure in Form eines die Gestalt und den Umfang des Konkrementes darbietenden Gerüstes zurückbleiben. Die echten Darmsteine treten einzeln oder in Mehrzahl auf, dabei auch in sehr verschiedener Größe (mit einem Gewicht von etwa 1 g bis zu einem solchen von 5—11 kg), zeigen sich gewöhnlich kugelförmig, durch die gegenseitige Berührung mehrerer gleichzeitig vorhandener Steine können jedoch die mannigfaltigsten Formen und auch zusammengesetzte Steine zum Vorschein kommen. In der Regel enthalten sie einen häufig metallischen mittelständigen Kern in Form eines Fremdkörpers oder selten eines unverdauten Nahrungsbestandteiles, um den herum sich der Inhalt in verschieden gefärbten Schichten anordnet. Ihr *spezifisches Gewicht* liegt zwischen 1,681 und 1,823 (zumeist etwa 1,700). Ihre *chemische Zusammensetzung* zeigt nach Fürstenbergs Untersuchungen die Eigentümlichkeit, daß ihren Hauptbestandteil Ammoniummagnesiumphosphat mit 72—94% (im Durchschnitt 93%) darstellt, während Kalkphosphat, Kalkcarbonat und Kieselsäure häufig fehlen oder das Kalkphosphat 1,32%, das Kalkcarbonat 1,60%, die Kieselsäure 1,44% nicht übersteigt. Natrium- und Kaliumsalze fehlen oft, kommen aber auch zu 2—3% als Phosphate oder Chlorate, selten als Sulfate vor. Eisen sowie Mangan findet sich nur in Spuren. Morton fand in einem Darmstein nur 48% Ammoniummagnesiumsulfat neben 19% Kalkphosphat, Schlicker 97,3% Ammoniummagnesiumphosphat.

[1]) Fürstenberg, M.: Von den Steinen und Konkrementen im Körper der Haussäugetiere. Magazin f. d. ges. Tierheilk. Bd. 10, S. 268. 1844. — Morton, On calculous concretions in the horse, ox, sheep and dog. London 1844. — Hammarsten, O.: Lehrbuch der physiologischen Chemie. 3. Aufl. S. 287. Wiesbaden 1895. — Zschokke, E.: Darmsteine beim Pferd. Schweiz. Arch. f. Tierheilk. Bd. 42, S. 249. 1900. — Schlicker: Beiträge zu Enterolithen usw. Dissert. Bern 1910. — Kitt, Th.: Lehrbuch der pathologischen Anatomie der Haustiere. 5. Aufl. Bd. II. Stuttgart 1921. — Cadéac, C.: Pathol. interne. Bd. II. Paris 1909. — Joest, E.: Spezielle pathologische Anatomie der Haustiere. S. 294—299, 351—354, 502—526. Berlin 1919. — Francke, G.: Seebälle und Haarbälle. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1921, S. 205.

Echte Magensteine kommen sehr selten beim Pferde und Hunde sowie ausnahmsweise im Labmagen der Wiederkäuer vor. Von manchen Beobachtern wird ihr Vorkommen bezweifelt und ihr Vorhandensein im Magen auf eine antiperistaltische Hinaufbeförderung von Darmsteinen zurückgeführt. In ihrer chemischen Zusammensetzung stimmen sie in der Regel mit den echten Steinen des Verdauungskanals überein (92,6—94,7% Ammoniummagnesiumphosphat neben geringen Mengen von Calciumphosphat und -Carbonat, Chlornatrium und Chlorkalium, Kieselsäure und etwas Schleim), nur Bambauer[1]) fand in einem den verkleinerten Abguß des Magens darstellenden Magenstein eines Pferdes als Hauptbestandteil Kalkcarbonat, daneben etwas Kalkphosphat und sehr geringe Mengen von phosphorsaurer Ammoniak-Magnesia. Es scheinen somit ihrer chemischen Zusammensetzung nach zwei Arten von Magensteinen vorzukommen.

Die *Entstehung von Magensteinen* aus Calciumcarbonat hat zur Voraussetzung eine langdauernde Hypacidität oder Anacidität des Magensaftes bei chronischen Katarrhen, wo die Kalksalze des verschluckten Speichels zur Abscheidung gebracht werden. Dementsprechend faßt Joest diese Art von Magensteinen als Speichelsteine im Magen auf. Die Ammoniummagnesiumphosphat-Magensteine bilden sich ebenfalls nur bei langdauernder Hyp- oder Anacidität des Magensaftes, wenn gleichzeitig magnesiumphosphatreiche Nahrung (Kleie, Futtermehl, Mühlenstaub) verfüttert wird, daneben aber auch gewisse Mengen von Ammoniak im Magen gebildet oder dahin mit der Nahrung oder dem Trinkwasser eingeführt werden. Unter solchen Umständen wird durch das freie Ammoniak das in kolloidaler oder bei genügender Kohlensäure oder organischen Säuren auch in echter Lösung vorhandene Magnesiumsulfat als Ammoniummagnesiumsulfat ausgefällt, worauf die krystallinischen Massen durch Schleim inniger miteinander verbunden werden.

Echte Darmsteine kommen fast nur bei Equiden, da aber nicht selten vor (nach Colin etwa bei 2% der erwachsenen Tiere). Ihr gewöhnlicher Sitz ist die magenähnliche Erweiterung des großen Kolons; seltener bilden sie sich im Caecum und kaum jemals im Dünndarm. Ihre *Entstehung* geht im großen ganzen ähnlich vor sich wie die der chemisch ähnlich zusammengesetzten Magensteine. Namentlich wird bei magnesiumphosphatreicher Fütterung (Kleie, Futtermehle, Brotabfälle, Getreidekörner) und ungestörter Magenverdauung im sauren Mageninhalte das tertiäre Magnesiumphosphat teils als saures Phosphat, teils als Magnesiumchlorid in echte Lösung gebracht, diese dann beim Zusammentreffen mit der alkalireichen Galle, dem Pankreas- und Dünndarmsaft wieder in sekundäres und tertiäres Magnesiumcarbonat umgewandelt, gleichzeitig aber durch die höhermolekularen Eiweißspaltungsstoffe wie durch Schutzkolloide in kolloidaler Lösung erhalten und so resorbiert. Der überschüssige, größte Teil der resorbierten Magnesiumsalze wird fast ausschließlich durch die Dickdarmschleimhaut als Phosphatverbindung wieder ausgeschieden. Sowohl das bei der angegebenen Fütterung dauernd überreichlich in den Darm ausgeschiedene, wie auch das den Magen in ungelöstem Zustande verlassende und infolgedessen im Dünndarm nicht mehr in resorbierbarer Kolloidlösung übergehende Magnesiumphosphat verbindet sich mit dem bei der Eiweißfäulnis gebildeten Ammoniak zu Tripelphosphat, das bei alkalischer Reaktion des Darminhaltes ausfällt und um einen Fremdkörper als Mittelpunkt auskrystallisiert, wobei die nur langsam erfolgende Bewegung und das längere Verweilen des Inhaltes in den betreffenden Darmteilen den Vorgang der Herauskrystallisation fördern.

---

[1]) Bambauer: Beiträge zur Steinbildung im tierischen Körper. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1913, S. 481.

Die Einzelheiten der steinbildenden Vorgänge sind hiermit durchaus nicht erschöpft, denn es bliebe sonst unbegreiflich, warum trotz gleicher Fütterung nur bei einer verhältnismäßig geringen Zahl von Pferden Darmsteine gefunden werden. Namentlich dürften auch langdauernde Störungen der Magenverdauung, chronischer Darmkatarrh und besonders Änderungen in der Darmflora mit Verminderung der Milchsäurebakterien, möglicherweise ferner Stoffwechselstörungen, in Frage kommen. Nach JOEST scheint bei günstigen sonstigen Bedingungen die Zufuhr von Metallteilen in den Dickdarm oft den Anstoß zur Steinbildung zu geben.

Die sog. *orientalischen Bezoarsteine* stammen wahrscheinlich aus dem Darme von Capra aegagrus und Antilope dorcas. Sie können zweierlei Art sein: Die einen sind olivengrün, schwach glänzend mit gleichmittig verlaufenden Schichten, sie schmelzen unter Entwicklung von aromatischen Dämpfen und enthalten als Hauptbestandteil Lithofellinsäure (der Cholalsäure verwandt) und daneben Lithobilinsäure; sie dürften dementsprechend im Darme gebildete Gallensteine darstellen. Die anderen sind dagegen schwarzbraun oder schwarzgrün, stark glänzend mit gleichmittig angeordneten Schichten, schmelzen beim Erhitzen nicht und enthalten als Hauptbestandteil die Ellagsäure (einen Gerbsäureabkömmling); sie dürften von der eigentümlichen Nahrung der Tiere herstammen.

Die *Bezoare* stellen spezifisch leichte, in frischem Zustande derbelastische, vorwiegend aus Pflanzen- oder Tierhaaren bestehende Konkremente dar. Die *Tierhaarbezoare* (Haar- und Wollbälle, Gemskugeln, Borstenbälle, Zootrichobezoare, Pilobezoare, Pilokonkremente, Aegagropili) findet man in Erbsen- bis Kindskopfgröße, einzeln oder in Mehrzahl, nach FÜRSTENBERG mit einem spezifischen Gewicht von 0,614—0,725. Ihre unbeschalten Formen sind noch in Entwicklung begriffen und machen den Eindruck einer dicht behaarten, kraus- oder glatthaarigen Haut infolge des Hinausragens unzähliger Haare aus dem Inneren des dicht verfilzten Haargewirrs. Hiergegen entsteht die beschalte Form beim Aufhören weiterer Haarzufuhr durch Ablagerung anorganischer Stoffe und von Schleim, die sich an der Oberfläche zu einer glatten und meist glänzenden Kruste verdichten. An der *Bildung der Tierhaarbezoare* beteiligen sich beim Belecken des eigenen Körpers oder des von Artgenossen, bei Raubtieren beim Verzehren der Beute abgeschluckte Haare in der Weise, daß sie durch rollende oder drehende und wirbelnde Bewegungen eines ganz- oder halbflüssigen Magen- oder Darminhaltes zu einem kugel- oder eiförmigen Gebilde zusammengeballt und verfilzt, gleichzeitig auch mit anorganischen Salzen aus der sie durchtränkenden Flüssigkeit, nach FÜRSTENBERG vorwiegend mit Tripelphosphat (30%) und Kalkphosphat (18%) neben etwas Kalkcarbonat (5,75%), ferner mit Schleim zusammengekittet werden. In der äußeren glatten Schale fand FÜRSTENBERG rund 34% Tripelphosphat, 33% Kalkphosphat und 8% Kalkcarbonat bei 21% organischen Stoffen als Bindemitteln. Die entscheidende Bedeutung sich wiederholender, vor- und rückwärtsgehender, somit rollender, des weiteren drehender und wirbelnder Bewegungen des Magen- oder des Darminhaltes hat FRANCKE unter Hinweis auf einen ähnlichen Mechanismus bei der Entstehung der Seebälle hervorgehoben.

Die *Bildungsstätte der Tierhaarbezoare* ist gewöhnlich der Pansen der Wiederkäuer, dessen ganz- oder halbflüssiger Inhalt während der Saugzeit, bei Ernährung mit Weichfutter und bei regelmäßiger Aufnahme großer Flüssigkeitsmengen mit den langsam und stetig ablaufenden Wellenbewegungen sowie mit den sich zu diesen gesellenden Zusammenziehungen und Wiederausdehnungen des ganzen Pansens ganz besonders zu rollenden und drehenden Bewegungen eignet. Ob die im Haubenmagen ebenfalls nicht seltenen Haarbälle an Ort und Stelle entstehen, läßt sich nicht bestimmt entscheiden. FRANCKE hält den Haubenmagen mit seinem verhältnismäßig geringen Umfang, seinen raschen und fast bis zum Verschwinden der Innenlichtung gehenden Kontraktionen hierzu ungeeignet und meint, solche Haarbälle wären aus dem Pansen hingeschobene Bezoare, die sich dann in der Haube vergrößern können. Selten bilden sich Tierhaarbezoare beim Schwein und Hund im Magen und im Dickdarm.

Hier lassen sich anführen auch die bisweilen im Muskelmagen des Kuckucks gefundenen *Raupenhaarbälle*[1]), die bei den drehenden Bewegungen der fleischlichen Wände dieses Organs aus Haaren der verzehrten Raupen gebildet werden und gleichzeitig dafür sprechen, daß zur Entwicklung von Haarbällen eine besonders flüssige Beschaffenheit des Magen- und Darminhaltes nicht unbedingt notwendig ist.

Es kommen auch *fetale Tierhaarbezoare* bei neugeborenen Tieren, namentlich Kälbern, vor. Sie können nach der Geburt durch Anlagerung abgeschluckter Haare weiterwachsen und sollen nach Francke ausschließlich in der Amnionflüssigkeit unter Mitwirkung der bei den Fetusbewegungen angeregten Flüssigkeitsverschiebungen aus den abgestoßenen Haaren des Fetus zusammengeballt und dann gelegentlich vom Fetus abgeschluckt, nicht aber aus abgeschluckten Haaren im Pansen selbst geformt werden, weil der Magen im Fetalleben keine Bewegungen ausführen soll. In dieser Weise wird erklärlich das gelegentliche Vorkommen kastanien- bis faustgroßer Haarbälle bei tot- oder neugeborenen Kälbern.

Die *Pflanzenhaarbezoare* (Futterkugeln, Futterbälle, Phytotrichobezoare, Phytobezoare, Phytokonkremente) entstehen zuweilen bei den Wiederkäuern aus verschluckten Pflanzenhaaren oder Pflanzenfasern nach fortgesetzter Fütterung mit Kuchen von ungeschälten Baumwollsamen oder sehr holzigen Rüben, sehr selten beim Schwein aus Pflanzenrückständen, nicht selten ferner beim Pferde aus Haaren der Haferfrüchte, bisweilen auch anderer Getreidefrüchte. Die Pflanzenhaare und Pflanzenfasern werden ebenfalls im Pansen oder in der Haube, vielleicht auch im Labmagen der Wiederkäuer, desgleichen in der magenähnlichen Erweiterung des großen Kolons beim Pferde unter der Mitwirkung ähnlicher Mechanismen zusammengeballt und mit anorganischen Salzen sowie mit organischen Stoffen (hauptsächlich Schleim) zusammengekittet wie die Tierhaarbezoare. Haferhaarbezoare bilden sich selten auch im Darme des Menschen und werden hier nicht ganz zutreffend als Hafersteine bezeichnet.

Die Pflanzenhaarbezoare haben eine sammetartig filzige, gewöhnlich grubige oder gefurchte, sogar den Hirnwindungen ähnlich gefelderte Oberfläche, lassen eine derb-elastische Konsistenz und am Durchschnitt oft einen Fremdkörper als Kern und darüber hinaus eine der Oberfläche ähnliche sammetartig-filzige oder faserige Beschaffenheit erkennen.

Die *falschen Darmsteine* (Pseudoenterolithen) sind Misch- oder Übergangsformen zwischen echten Magen- oder Darmsteinen und Bezoaren. Sie sind steinhart und ähneln auch sonst äußerlich den echten Darmsteinen, lassen aber nur eine verschieden dicke Schale aus anorganischen Salzen um den als Pflanzenhaarbezoar erscheinenden mittleren Teil erkennen.

Konglobate entstehen nur ganz ausnahmsweise in den Vormagen durch Verfilzung von Pflanzenteilen, häufiger im Magen beim Hunde aus locker verfilzten Haarbündeln, hin und wieder im Magen beim Pferd aus unzureichend gekauten Heu- und Strohteilen, Klee- und Junkusfasern[2]), im Muskelmagen beim Huhn aus kreisförmig verfilzten Stroh- oder Heuhalmen, nicht selten ferner im Dickdarm beim Pferd und aus eingetrockneten erdsalzreichen Nahrungsresten beim Hund.

Die *Bedeutung der Konkremente und Konglobate für die Verdauung* besteht darin, daß sie unter Umständen die Verbindungsöffnungen zwischen den Vormagenabteilungen bei den Wiederkäuern, ferner den Pylorus oder den Darm verlegen und die Fortbewegung des Magen- oder Darminhaltes beeinträchtigen. Sie können nämlich in den geräumigeren Abschnitten des Magendarmkanals eine ansehnliche Größe erreichen und dann gegen dessen engere Stellen fortgeschoben werden. Unter solchen Umständen entsteht leicht Drucknekrose der Magen- oder der Darmwand, die zu Peritonitis oder Ruptur Anlaß geben kann,

[1]) Browne, T. G.: Some observations on the dig. system of the fowl. Journ. of comp. pathol. a. therapeut. Bd. 35, S. 18. 1922.

[2]) Bellec, C.: Traitement des pelotes sterc. Recueil de méd. vét. 1916, S. 140.

Ruptur tritt aber vielfach auch unter der dehnenden Wirkung des eingekeilten Konkrementes oder der magenwärts von diesem angehäuften Inhaltsmassen ein. Im Verhältnis zur Häufigkeit ihres Vorkommens bleiben aber diese Gebilde oft schadlos für den Organismus im Magen oder im Darm liegen, selbst in solchen Fällen, wo sie ein sehr bedeutendes Gesamtgewicht erreichen (in Zschokkes Falle bei einem Pferde 21 kg). Dies wird nur dadurch möglich, daß die Konkremente oft die geräumigen Teile des Magendarmkanals nicht verlassen und dort von den breiigen Inhaltsmassen umhüllt nur sehr langsam hin und her bewegt werden, daher weder einen mechanischen Entzündungsreiz ausüben und Drucknekrose erzeugen noch die Darmlichtung beeinträchtigen.

b) Störungen der Darmbewegungen.

Eine verschieden weitgehende **Steigerung der Darmbewegungen** wird veranlaßt durch verstärkte peristaltikerregende Reize oder durch Erregbarkeitssteigerung des Darmes. Häufig beteiligt sich eine *rasch anwachsende Dehnung der Darmwand* zumeist durch Gase bei lebhafter Gärung oder vermehrter Fäulnis (Darmaufblähung), nicht selten auch durch Vermehrung eines flüssigen oder breiigen Darminhaltes nach überreichlicher Wasseraufnahme, bei ausschließlicher Grünfütterung, nach Verabfolgung salinischer Abführmittel, nach Exsudat- oder Transsudataustritt in die Darmhöhle, bei beeinträchtigter Resorption häufig im Verlaufe der paratuberkulösen Enteritis[1]). Ein Dehnungsreiz macht sich geltend auch bei einer Darmobturation im Bereiche der Verlegung, wenn das obturierende Gebilde mindestens eine kurze Strecke weit zeitweilig verschoben werden kann. Bei *Vermehrung der chemischen Reize* werden die Darmbewegungen lebhafter auch ohne Dehnung der Darmwand zufolge eines Chemoreflexes, ausgehend von den zum Auerbach-Plexus ziehenden Nervenendigungen in der Schleimhaut. Namentlich manche Erzeugnisse der Gärung (Kohlendioxyd, Methan, niedrige Fettsäuren) oder solche der Eiweißfäulnis (Schwefelwasserstoff) wirken peristaltikerregend, wenn sie nach Diätfehlern, bei entzündlichen Darmerkrankungen oder im angestauten Darminhalte überreichlich gebildet oder mit verdorbenem, verschimmeltem Futter aufgenommen werden. Durch eine rasch erfolgende Anhäufung von Kohlendioxyd im Gewebe der Darmwand wirken ähnlich die mit Blutstauung einhergehenden Darmverlagerungen sowie die Mesenterialarterien- und Venenthrombose. Manche Bakteriengifte, artfremde Eiweißstoffe wirken ebenfalls chemisch erregend (Durchfälle bei manchen Septicämien und örtlichen bakteriellen Erkrankungen, nach Einspritzung von Bakterienkulturen bei Serumtieren, nach parenteraler Zufuhr größerer Mengen eines artfremden Serums). Nur zuweilen beteiligen sich *thermische Reize* (kaltes Trinkwasser, bereifte oder gefrorene Nahrung).

Durch eine *Erregbarkeitssteigerung des Darmes* veranlaßten lebhafteren Darmbewegungen begegnet man bei *Enteritis*, wo sich aber zumeist auch verstärkte mechanische und chemische Reize geltend machen. Eine solche Wirkung bleibt aus, wenn gleichzeitig bewegungshemmende Zersetzungsstoffe überreichlich gebildet werden, bei tiefreichenden Entzündungen eine reflektorische Sympathicushemmung zur Geltung kommt oder durch vorangehende Durchfälle der Darm nahezu gänzlich entleert worden ist.

Hand in Hand mit gesteigerten Darmbewegungen tritt beim Fehlen von Weghindernissen sehr häufig *Durchfall* ein, bei Fleischfressern und Vögeln

[1]) Trendelenburg, P.: Physiologische und pharmakologische Versuche über Dünndarmperistaltik. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 76, S. 55. 1917; Dtsch. med. Wochenschr. 1917, S. 1225.

namentlich unmittelbar, da diese Tiere einen sehr kurzen Dickdarm haben, wo daher eine gehörige Eindickung der dahin geschobenen sehr wasserreichen Inhaltsmassen aus dem Dünndarm selbst bei etwa unveränderter Dickdarmbewegung nicht mehr erfolgen kann. Demgegenüber führt zu Durchfall eine auf den Dünndarm beschränkte lebhafte Peristaltik bei den Pflanzenfressern und dem Schwein, die einen stark entwickelten und langen Dickdarm haben, nur bei gleichzeitig auch im Dickdarm gesteigerten Bewegungen, weil sonst auf der langen Strecke im Dickdarm eine Eindickung stattfinden kann, zumal unter solchen Umständen sich vielfach auch eine sympathische Reflexhemmung von dem weit entlegenen erkrankten Dünndarm aus geltend zu machen pflegt.

Die *Bedeutung des Durchfalls auf den Organismus* liegt vor allem in reichlicher Wasserentziehung und dadurch bedingter Eindickung des Blutes mit Steigerung dessen spezifischen Gewichtes von 1050–1060 bis auf 1080, ferner mit entsprechender Störung der Austauschvorgänge in den Geweben und mit Behinderung der Blutströmung zufolge der erhöhten Blutviscosität. Hierzu kommen auch die Verluste an Nährstoffen durch mangelhafte Resorption einerseits und solche an eiweißhaltigen Blutplasmabestandteilen durch die reichliche seröse und sonstige Ausschwitzung bei entzündlichen Vorgängen andererseits. Besonders junge Tiere mit regem Stoffwechsel sowie abgemagerte oder stark gealterte Tiere mit ungenügender Aufspeicherung von Energiestoffen werden hierdurch verhältnismäßig rasch entkräftet.

Bei gesteigerter Peristaltik kommt es leicht und häufig zu *krampfhaften* (*tetanischen*) *Darmkontraktionen* (Darmkrampf), die als eine langdauernde kräftige und gleichzeitige Zusammenziehung der Kreis- und Längsmuskulatur unter Verwandlung des Darmes zu einem starrwandigen Rohre in die Erscheinung treten und durch Kompression sowie Zerrung der Nervenendigungen in der Darmwand[1]) einen eigenartigen schneidenden, kneifenden, reißenden oder zwickenden Schmerz, den echten *Kolikschmerz* erzeugen.

Entsprechend der Häufigkeit der Darmerkrankungen überhaupt und der besonders stark entwickelten Reaktionsfähigkeit der Equiden auf sensible Reize und auch entsprechend der Art und Weise ihres Gebarens werden Erscheinungen von *Kolik* (Scharren, Schlagen mit den Hinterfüßen gegen den Bauch, Umsehen nach dem Bauch, Sichniederwerfen und Wälzen, manchmal tobsüchtiges Benehmen) am häufigsten beim Pferde beobachtet (ungefähr bei 3–6% aller Tiere).

Seltene und schwache Darmbewegungen sind eine häufige Folge vom *Mangel an Kontraktionsreizen* bei fortgesetzter Aufnahme von wenig zersetzungsfähigem, wenig voluminösem, bei den Pflanzenfressern auch von grobfaserigem, hartstengeligem Futter, desgleichen bei dauernd wenig Körperbewegung (Stubenhunde, Zimmervögel). Ebenfalls eine häufige Ursache ist die *Überdehnung der Darmwand* durch Gase oder durch angehäuften Darminhalt, so auch in Fällen von Darmverschluß in den oralen Darmteilen. Nach den bereits angeführten Tierversuchen Trendelenburgs setzt jede übermäßige Füllung des Darmes die Kontraktionsfähigkeit seiner Muskulatur herab, die aber nach Behebung der Überdehnung wieder allmählich zurückkehrt. Nicht selten spielt eine *sympathische Reflexhemmung* insofern eine Rolle, als sie bei starker Reizung der sensiblen Nervenendigungen im visceralen oder im parietalen Bauchfellblatt nach Darmverlagerungen und bei einer akuten Peritonitis, desgleichen bei starker mechanischer oder entzündlicher Reizung der sensiblen Nervenendigungen in der Magen- oder

[1]) Fröhlich, A. u. H. H. Meyer: Zur Frage der visceralen Sensibilität. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 29, S. 87. 1922. — Brünning, F. u. E. Gohrbandt: Beiträge zur Pathogenese der Schmerzen bei der Darmkolik. Ebenda Bd. 29, S. 367. 1922. — Karewski, F.: Bauchschmerz usw. Klin. Wochenschr. 1922, S. 253.

Darmwand (Darmverlagerung, Entzündung) auf die analseitigen, bis zu einem gewissen Grade jedoch auch auf die magenseitigen Darmteile hemmend wirkt[1]).

Ohne Weghindernisse führt die Verlangsamung und Abschwächung der Bewegungen einzelner Darmteile zu **Obstipation** (Darmverstopfung). Diese besteht in Anhäufung und Eintrocknung der Inhaltsmassen sowie in Erweiterung der betreffenden Darmteile und kann mit der Zeit einen gänzlichen Darmverschluß zur Folge haben. Hierdurch unterscheidet sie sich wesentlich von den übrigen Formen von Kotstauung bei Darmverlagerung, umschriebener Lähmung oder Obturation des Darmes, bei akuten Peritonitiden und bei akuten Magenerkrankungen. Obstipationen sind besonders häufig bei Pferden (durchschnittlich bei 1,25% aller Tiere) und Hunden (bei 2—3% aller Hunde mit inneren Krankheiten) und stehen meist mit Fütterungsfehlern im ursächlichen Zusammenhang, beim Pferde insbesondere mit fortgesetzter Aufnahme von cellulosereichem, grobfaserigem oder holzigem Futter (Stroh, kurzgeschnittener Häcksel, Maisstengel), erdsalzreicher Nahrungsstoffe (Kleie, Mais- und Gerstenschrot), ferner von Sand oder Erde, beim Hunde mit dauernder Trockenfütterung, einseitiger Pflanzennahrung, reichlicher Knochenfütterung. Das ergibt sich auch daraus, daß in den letzten Jahren des Weltkrieges im Zusammenhang mit den damaligen ungünstigen Fütterungsverhältnissen z. B. an der Wiener Klinik die Obstipation mit 53% aller Koliken bei Pferden vertreten war, gegenüber dem zu normalen Zeiten in Großstädten verzeichneten Prozentsatz von 6—23.

Auch bei zweckmäßiger Fütterung kann Obstipation entstehen als die Folge einer *primären Verzögerung der Darmbewegungen* bei alten, herabgekommenen, fettleibigen, phlegmatischen, sich wenig bewegenden Tieren (Fortfall der reflektorischen Anregung der Peristaltik). Reflektorische, zum Teil auch willkürliche *Hemmung der Defäkation* beobachtet man bei schmerzhaften Erkrankungen der Analgegend (Entzündung der Analbeutel beim Hund, Verklebung der Haare oder der Federn um die Afteröffnung). Bei *Lähmung der Rectummuskulatur* im Anschluß an Konuserkrankungen des Rückenmarkes oder der sakralen Nervenwurzeln häufen sich Fäkalmassen im gelähmten Darmabschnitt und sogar eine Strecke weit auch magenwärts an (s. Störungen der Defäkation).

Die Rückwirkung der Obstipation auf den Organismus offenbart sich in Abstumpfung des Sensoriums durch Erzeugung eines unangenehmen Spannungsgefühles und des Völligseins im Leibe, außerdem auch durch die Resorption giftig wirkender Zersetzungsstoffe aus den gestauten Inhaltsmassen. Auf die Wirkung solcher Giftstoffe dürfte zurückzuführen sein die sich ab und zu anschließende Urticaria, seltener eine extrasystolische Herzarrhythmie. Des weiteren kann die sich anschließende Ernährungsstörung der Darmschleimhaut das Eindringen von Darmbakterien und in dieser Weise die Entwicklung einer Enteritis ermöglichen, ein anderes Mal Schleimhautnekrose veranlassen. Nach klinischen Erfahrungen ist der Dünndarm in dieser Beziehung viel früher gefährdet und kann bereits im Laufe des ersten Krankheitstages entzündlich erkranken, wogegen der Dickdarm tagelang, ja selbst 2—3 Wochen hindurch widerstehen kann, wobei allerdings auch die viel geringere Zersetzungsfähigkeit der Kotmassen im Dickdarme von Bedeutung ist.

Meteorismus intestinalis oder die Ausdehnung des Darmes durch Gase entsteht bei Tieren häufig als die Folge einer überstürzten Gasbildung nach reichlicher Aufnahme *leicht gärender Nahrung* (junges Grünfutter, besonders Leguminosen, geschrotetes Körnerfutter, Futtermehle), in der beim Vorhandensein

[1]) Metzner: Bau und Leistung des sympathischen Nervensystems. Jena 1913. — Lehmann: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 149, S. 413. 1913.

des in der mitverschluckten Luft vorhandenen Sauerstoffs eine rege oxydative Gärung der Kohlenhydrate vor sich geht und nach Lungwitz (s. S. 1064) ein Gasgemenge liefert, das über die Hälfte aus CO_2 besteht, dabei gegenüber der normalen Darmgärung annähernd um die Hälfte weniger Methan (Sumpfgas), ein Erzeugnis reduktiver Gärung, ferner geringe Mengen von H und H_2S sowie von N und O enthält (die letzteren aus der abgeschluckten atmosphärischen Luft). Bei ungestörter Wegsamkeit des Dickdarmes fehlt im Dünndarmgas CH_4 sowie H_2S, während beide bei Rückstauung von Dickdarmgasen sowie bei sonstigem Meteorismus infolge fauliger Zersetzung von Dünndarminhalt auch im Dünndarm vorhanden zu sein pflegen. Von Joest[1]) wird bei Entstehung dieses primären Meteorismus dem Abschlucken atmosphärischer Luft (bei gierigem Fressen, bei Bewegung gegen den Wind, beim Ausüben des Luftkoppens) eine besonders begünstigende Wirkung durch Zufuhr von Sauerstoff beigemessen. Im übrigen wird die Gasansammlung durch eine starke Füllung der aboralen Darmteile mit breiigem oder eingetrocknetem Inhalt gefördert. Die Bedeutung der nach den Einzeltieren verschiedenen Leistungsfähigkeit der Darmmuskulatur erhellt daraus, daß bei Einwirkung der gleichen Schädlichkeit nur ein Teil der Tiere an Meteorismus erkrankt.

Eine weitere Ursache des Meteorismus pflegt eine *Tonusabnahme der Darmmuskulatur* zu sein. Das geschieht auf reflektorischem Wege durch sympathische Hemmung bei einer allgemeinen akuten oder subakuten Peritonitis, bei thrombo-embolischer hämorrhagischer Infarzierung der Darmwand sowie in manchen Fällen tiefgreifender Enteritiden. Unter solchen Umständen wird der in seinen Kontraktionen geschwächte und nachgiebig gewordene Darm schon durch die in normaler Menge gebildeten Verdauungsgase mehr oder weniger ausgedehnt.

Bei *Incarceration, Volvulus* und *Torsion des Darmes* entwickelt sich in dem abgeschnürten Darmteil schon in wenigen Stunden ein bis zur äußersten Spannung der Darmwand gehender Meteorismus hauptsächlich durch Ansammlung von Fäulnisgasen, die in dem alsbald blutig gewordenen Darminhalt entsprechend der starken Vermehrung der Darmbakterien reichlich gebildet und weder analwärts befördert, noch ins Blut resorbiert werden können.

Besonders in schweren Graden kommt die Darmaufblähung bei Herbivoren mit einhöhligem Magen und selten beim Schwein und Kaninchen vor, weil bei diesen Tiergattungen der im Bereiche des Dünndarms und in den Anfangsteilen des Dickdarmes der Equiden noch wenig zersetzte, daher noch einer lebhaften Gärung fähige Inhalt reichlich Gärungsgase zu entwickeln vermag, im Gegensatze zu den Wiederkäuern, wo bereits in den Vormagen eine ziemlich weitgehende Vergärung des Nahrungsbreies stattgefunden hat. Die Nahrung der Fleischfresser ist wiederum ihrer Beschaffenheit nach gewöhnlich wenig gärungsfähig. Dementsprechend pflegen bei den Wiederkäuern bei blähender Fütterung die zwei ersten Vormagenabteilungen und nicht der Darm meteoristisch zu erkranken. Bei den Fleischfressern tritt eine Blähung des Darmes nur bei kohlenhydratreicher Nahrung (Mais-, Gerstenschrot) ein.

Die Bedeutung des Meteorismus auf die Darmbewegungen besteht darin, daß ohne gleichzeitige Tonusabnahme der Darmmuskulatur die vermehrte Gasmenge durch Vermittlung von Dehnungsreizen und auch durch eine chemische Reizwirkung lebhaftere Darmbewegungen zustande kommen läßt, nach eingetretener Überdehnung, ähnlich wie beim atonischen Meteorismus, dagegen eine Abschwächung der Darmbewegungen veranlaßt. Die *Beeinflussung des Gesamtorganismus* durch den Meteorismus entsteht durch Auslösung eines Gefühls der Völle und

[1]) Joest, E.: Spezielle pathologische Anatomie. Bd. I, S. 539. Berlin 1919.

eines Dehnungsschmerzes, ferner von Atmungs- und Kreislaufstörungen beim Vorwärtsdrängen des Zwerchfells besonders nach Auftreibung massiger Darmteile (Caecum, Kolon bei Equiden).

Im Zusammenhang mit den Darmbewegungen erfahren auch die bei manchen Tiergattungen diagnostisch bedeutungsvollen *Darmgeräusche* (Borborygmi) eine entsprechende Änderung. Sie werden auf die Art von Plätschern, Rasseln, Schnurren oder Gurgeln bei Verschiebungen des mit Gasen vermischten flüssigen oder dünnbreiigen Darminhaltes gebildet und durch Resonanz im gashaltigen Darme mit Klangähnlichkeit ausgestattet. Besonders kräftig sind sie, wenn die Darmgase die Menge des flüssigen Darminhaltes bis zu einem gewissen Grade übertreffen. Hauptsächlich auf dem verschiedenen Mengenverhältnis zwischen Darmgasen und flüssigen Inhaltsmassen beruhen die bedeutenden Unterschiede in der Stärke der Darmgeräusche bei den einzelnen Tiergattungen. Am deutlichsten zu hören sind sie bei Tiergattungen mit noch ziemlich gärungsfähigem Darminhalt (Pferd), viel weniger deutlich bei den Wiederkäuern, beim Schwein und Kaninchen, während die Fleischfresser unter gesunden Verhältnissen bei Fleischkost höchstens in sehr langen Zwischenräumen ganz schwache und vereinzelte Darmgeräusche vernehmen lassen. Hand in Hand mit einer Abschwächung der Darmbewegungen nehmen auch die Darmgeräusche an Stärke und Häufigkeit ab und verschwinden nicht selten gänzlich. Vermehrte Peristaltik hat dagegen im allgemeinen eine Verstärkung und größere Häufigkeit der Darmgeräusche zur Folge.

Ein **Meteorismus peritonealis** infolge von Gasansammlung im freien Bauchhöhlenraum ist besonders bei den Equiden häufig nach Magen- und Darmruptur; er kommt aber hin und wieder auch bei den übrigen Haussäugetieren entweder auf ähnlicher Grundlage oder als die Folge von Uterusruptur vor. Ein solcher Meteorismus pflegt rasch tödlich zu verlaufen und mit Kollaps verbunden zu sein, entsprechend der raschen Resorption großer Mengen von Infektions- und Giftstoffen durch das Bauchfell, das eine überaus große resorbierende Fläche darstellt.

Durchgangshindernisse im Darm durch *Verlegung* (Obturatio) kommen fast ausnahmslos nur beim Pferd und den Fleischfressern vor. Beim Pferd werden sie gewöhnlich durch Konkremente oder Konglobate, selten durch verknäuelte Askaridenwürmer oder verschluckte Fremdkörper veranlaßt, während bei den Fleischfressern sich zumeist verschluckte Fremdkörper daran beteiligen. In Jakobs Falle[1]) verschluckte ein junger Dachshund ein etwa $6^1/_2$ m langes und vielfach geknüpftes Tau.

Darmstenose durch Striktur findet sich selten, verhältnismäßig noch am häufigsten beim Pferd an der Hüftblinddarmöffnung nach Verletzungen der Schleimhaut durch harte und scharfe Futterteile, wie Haferkörner, kurzgeschnittenen Häcksel, Spreu[2]), beim Schwein ferner als ein Folgezustand von Geschwürsbildung (chronische Schweinepest). Weitere Ursache können sein: bindegewebige Verwachsungen oder fibrinöse Verlötungen von Darmteilen miteinander oder mit den Nachbarorganen, Geschwülste in der Darmwand, unvollständige Obturation, Kompression des Darmes. In allen solchen Zuständen kann das Hindernis lange Zeit hindurch überwunden werden, entsprechend der sich entwickelnden Hypertrophie in dem magenseitigen Darmabschnitt, wodurch dieser zu kräftigeren Kontraktionen befähigt wird.

Der häufigste Vertreter der Darmverlagerungen ist die *Verschlingung und Achsendrehung des Darmes* (Volvulus, Torsio intestini), die allerdings fast nur bei den Equiden (durchschnittlich bei 0,50—0,75% aller Pferde) und zumeist teils als Längsachsendrehung des großen Kolons, teils als Volvulus nodosus und Volvulus mesenterialis des Dünndarmes oder des kleinen Kolons in die Erscheinung tritt, während sonstige Formen nur ganz selten beim Pferd und bei den übrigen Haustieren vorkommen. Die Erklärung dafür liegt in der zum größten

[1]) Jakob, H.: Ein anormal langer Fremdkörper im Tract. intest. usw. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1916, S. 209.

[2]) Pilwat: Pathologische Anatomie der Kolik des Pferdes. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 36, S. 436. 1910. — Behrens: Ursache, Diagnose, Krankheitsverlauf und Behandlung der Kolik des Pferdes. Monatshefte f. prakt. Tierheilk. Bd. 22, S. 97. 1911.

Teil *unbefestigten Lagerung des sehr massigen großen Kolons* in der Bauchhöhle, in der ungewöhnlichen *Länge des Dünn-* und zum Teil auch *des Kleinkolongekröses*, ferner in dem nach Menge der Darmgase und des flüssigen oder breiigen Inhaltes sehr *verschiedenen Füllungszustande der einzelnen Darmteile*, bis zu einem gewissen Grade außerdem in der je nach Rassen und Einzeltieren wechselnden *Spannung der Bauchdecken*, die ja insgesamt durch das Aufrechterhalten eines bestimmten Innendruckes in der Bauchhöhle zum Festhalten der freiliegenden Darmteile beitragen. Dementsprechend können die auf einem langen Gekröse hängenden Dünndarmteile oder die unbefestigten Kolonlagen bei Körperbewegungen mit ausgiebigen *drehenden, wiegenden* oder *seitlichen Verschiebungen des Bauches* (schonungsloses Niederwerfen, Wenden, Wälzen, schnelles Laufen, Springen) leicht um ihre Längsachse oder um ihr Gekröse verdreht, ferner umeinander geworfen werden, weil sie bei den angeführten Körperbewegungen schleudernde, pendelnde und drehende Verschiebungen erfahren[1]). Hiergegen dürften *lebhafte Darmbewegungen*, insonderheit solche pendelnder Art, nur in manchen Fällen von Verknotung oder mesenterialer Verdrehung des Dünndarms eine Rolle spielen, insofern als bei etwaigen der Längsachse des Darmrohres nach erfolgenden, sehr ausgiebigen Verschiebungen sich einzelne Darmschlingen um andere benachbarte herumschlagen oder bei stark bogenförmig gekrümmter Lagerung um das Gekröse drehen können.

Einklemmung des Darmes (Incarceratio et strangulatio intestini), ein durch Druck eines außerhalb des Darmes gelegenen Gebildes entstehender und ebenfalls mit hochgradiger Blutstauung verbundener Darmverschluß, ist zwar etwas seltener, trotzdem aber noch immer rund mit der Hälfte der Prozentzahl der Darmtorsion bei den Equiden vertreten. Nur die Strangulatio ducto-spermatica kommt in manchen Gegenden bei kastrierten männlichen Rindern im Anschluß an ein in solchen Gegenden durch Laien geübtes unzweckmäßiges Kastrationsverfahren häufig vor und wird bewerkstelligt durch Hineinschlüpfen von Darmschlingen in eine brückenförmige Öffnung, die beim Einreißen der den Samenleiter an die Bauchwand heftenden und beim Rinde verhältnismäßig hohen Douglasschen Falte entsteht. Das Vorwiegen der Darmincarceration und Strangulation bei den Equiden hängt ebenfalls hauptsächlich mit den eigentümlichen anatomischen, mechanischen und statischen Verhältnissen des Darmes sowie mit der Lebens- und Verwendungsweise dieser Tiere zusammen, indem bei ihnen einerseits leicht regelwidrige Öffnungen durch einen Riß im Gekröse, im Omentum, im Diaphragma, in den Bauchdecken entstehen, andererseits der auf einem langen Mesenterium hängende Dünndarm sich leicht um zufällig vorhandene und selbst weit entlegene gespannte Stränge oder Bänder herumschlägt, in regelwidrige Öffnungen bei Tätigkeit der Bauchpresse, bei Arbeitsleistung usw. hineingepreßt wird. Beim Pferde können sogar in das normal präformierte Winslowsche Loch (Eingang zur Netzbeutelhöhle) Dünndarmschlingen hineingepreßt werden, wenn durch Kollaps des großen Kolons, dessen sog. magenförmige Erweiterung normalerweise diesen Zugang für den Dünndarm absperrt, den Dünndarmschlingen der Zutritt zu dieser Öffnung gewährt wird.

Einer *Darmeinschiebung* (Invaginatio intestini) begegnet man seltener, verhältnismäßig noch am häufigsten bei Rindern und Hunden. Nur in Südafrika

[1]) Jelkmann, J. F.: Achsendrehungen der linken Kolonlagen usw. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1890, S. 33. — Kitt, Th.: Lehrbuch der pathologischen Anatomie der Haustiere. 3. Aufl. Bd. II, S. 14. Stuttgart 1906. — Joest, E.: Spezielle pathologische Anatomie der Haustiere. S. 459. Berlin 1919. — Pilwat: Pathologische Anatomie der Koliken der Pferde. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 36, S. 436. 1910. — Marek, J.: Hutyra-Mareks Lehrb. d. spez. Pathol. u. Therapie d. Haustiere. 6. Aufl. Bd. II, S. 270.

erkranken manchenorts Schafe bis zu 5—10% des Gesamtbestandes im Zusammenhang mit den dort häufigen Wurmknoten in der Darmwand nach Ansiedelung von Oesophagostomumlarven[1]). Letzten Endes werden bleibende Darmeinschiebungen durch übermäßig lebhafte, kräftige und lang andauernde Darmkontraktionen veranlaßt. In diesem Sinne spricht auch das Vorkommen einer agonalen und postmortalen Invagination, die als die Folge der beim Eintritt des Herzstillstandes rasch vor sich gehenden Kohlensäureansammlung in der Darmwand und der dadurch bewirkten stürmischen Darmkontraktionen aufzufassen ist. An der Hervorrufung von Darminvagination kann sich somit jeder peristaltikerregende Reiz beteiligen, so auch ein Kältereiz (Aufnahme von gefrorenem oder bereiftem Futter, eiskaltem Wasser, Erkältung), wie es besonders deutlich in Wagenheusers Beobachtung in die Erscheinung trat, wo nach Aufnahme von bereiftem Gras gleichzeitig sieben Fohlen erkrankten[2]). Als Gelegenheitsursache wirken mit: stärkere Befestigung einzelner Darmteile durch verhältnismäßig kurzes Gekröse, einen Tumor, vorhandene Parasiten, Fremdkörper, Verwachsungen. Unter solchen Umständen kann es dann geschehen, daß, wenn ein Darmabschnitt durch die Kontraktion der Kreismuskulatur dünner, steifer und länger wird und der nächstfolgende sich durch die gleichzeitige Kontraktion der Längsmuskulatur verkürzt und erweitert, dabei der eine oder der andere dieser Darmteile am freien Ausweichen gehindert ist, der verlängerte, verdünnte und steifer gewordene orale Teil sich eine Strecke weit in den aboralen hineinschiebt und dort im Falle einer abnorm langdauernden Kontraktion mitsamt dem hineingezerrten Mesenteriumanteil so lange verbleibt, daß er dann nach der schließlichen Erschlaffung der Muskulatur infolge der mittlerweile entstandenen leichten Schwellung durch Kompressionsblutstauung am Zurücktritt verhindert wird. Das weitere Vordringen des so eingestülpten, einstweilen ganz kurzen Darmstückes erfolgt unter der Einwirkung der hierauf folgenden wiederholten krampfhaften Kontraktionen im Intussusceptum ebenso wie im Intussuscipiens unter dem Einfluß der rasch vor sich gehenden Kohlensäureansammlung im Bereiche der komprimierten Darmvenen. Nur hierdurch wird es möglich, daß unter Umständen bis mehrere Meter lange Darmstücke invaginiert angetroffen werden.

Die *Folge der Darmverlagerungen* ist vor allem eine hochgradige *Verengerung* oder ein *Verschluß der Darmlichtung*, des weiteren eine rasch zunehmende *venöse Blutstauung* mit entsprechender Verlangsamung der Blutströmung, worauf bereits in den ersten Viertelstunden eine rasch zunehmende *hämorrhagische Durchtränkung* der zugehörigen Darm- und Gekröseteile sowie ein blutig-seröser Erguß in das Darminnere einerseits und in die freie Bauchhöhle andererseits folgt. Selbst bei Darminvagination findet sich ein ähnlicher Erguß, weil die zunächst nur zwischen dem ein- und austretenden Schenkel des Intussusceptum austretende Flüssigkeit durch den weiter folgenden Nachschub an der Einstülpungsstelle in die freie Bauchhöhle geschoben wird.

Eine weitere, nach Mareks Versuchsergebnissen[3]) fast augenblicklich dem Eintritt der Lageveränderung folgende Erscheinung sind häufige, regellose und kolikschmerzveranlassende *krampfhafte Muskelkontraktionen* in den verlagerten Darmteilen, die bei Invagination in der bereits angegebenen Weise die weitere Einstülpung des invaginierten Darmstückes veranlassen, bei Incarceration und Torsion oder Darmverknotung andererseits zum Ansaugen weiterer Darmschlingen

[1]) Walker, J.: Intestinal invag. in sheep. Union of South Africa, 5. and 6. Rep. of the Director of vet. res. Pretoria 1919, S. 167.

[2]) Wagenheuser: Darminvagination. Wochenschr. f. Tierheilk. 1894, S. 273.

[3]) Marek, J.: Über die Folgen des Verschlusses der Gekrösearterien usw. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 33, S. 225. 1907.

durch die Einklemmungsstelle dadurch führen können, daß der durch je eine Darmkontraktion gegen die Abschnürungsstelle getriebene Darminhalt den Darm vor dem Hindernis dehnt, die Dehnung ihrerseits einen Zug an dem in der Einklemmungsstelle und jenseits davon liegenden Darm bewirkt. In dieser Weise wird erklärlich die nicht gar seltene verschieden starke blutige Durchtränkung einzelner, durch je einen anämischen Ring getrennter oder mindestens gegeneinander scharf abgesetzter Stücke des verlagerten Darmes. Gleichzeitig wird durch das Hineinbeziehen weiterer Darmteile der Druck auf den Darm erhöht und in dieser Weise die Abschnürung verstärkt. Die krampfhaften Kontraktionen werden allerdings schon nach einigen bis mehreren Stunden durch ein allmähliches *Schwinden der Darmbewegungen* abgelöst, weil unter der Mitwirkung der sich in dem blutig gewordenen Darminhalt rasch vermehrenden Darmbakterien reichlich Fäulnis- und Gärungsgase entstehen und diese den Darm überdehnen. Auch die serösblutige Durchtränkung der Darmwand kann bis zu einem gewissen Grade hierzu beitragen. In den aboralen Darmteilen hören die Kontraktionen sofort oder alsbald nach dem Stattfinden der Lageveränderung auf, teils durch das Ausbleiben der Weiterbeförderung des Darminhaltes, hauptsächlich aber durch eine von den an der Einschnürungsstelle gedrückten Nerven vermittelte *hemmende Reflexwirkung am Wege des Sympathicus*, wie auch im Tierversuch[1]). In gleichem Sinne spricht auch das fast sofortige Ausbleiben der Defäkation trotz normalem Füllungszustande der aboralen Darmteile und auch trotz der subcutanen Anwendung kräftig wirkender parasympathicotroper Alkaloide (Physostigmin, Pilocarpin, Arecolin). Aber auch in den oralen Darmteilen bleiben die Bewegungen nicht lange erhalten zufolge einer bis zu einem gewissen Grade auch in oraler Richtung zur Geltung kommenden reflektorischen Hemmung und der allmählichen stärkeren Anfüllung mit gestauten, durch Diffusion von Wasser aus der Schleimhaut vermehrten flüssigen und gasförmigen Inhaltsmassen. Auch die Magenbewegungen werden reflektorisch gehemmt (deshalb eine sekundäre akute Magenerweiterung häufig).

An der Einschnürungsstelle sowie im invaginierten Darmstück wird ein fortdauernder *Quetschungs-* oder *Druckschmerz* erzeugt durch die Druckwirkung auf das nervenreiche Gekröse. Ein solcher Schmerz wird im Gegensatze zum Kolikschmerz durch starke Verschiebungen des Körpers und ganz besonders durch plötzliches Niederlegen oder durch Wälzen gesteigert. Übertrifft dieser Schmerz den Kolikschmerz, so vermißt man das beim Pferd übliche schonungslose Niederlegen und Wälzen.

Am folgenschwersten für das Leben gestaltet sich die Wirkung der Darmverlagerungen auf die *Ernährung der Darmwand*. Die entsprechend der hochgradigen Verlangsamung der Blutströmung und der Blutstauung in ihrer Ernährung schwer geschädigte oder in ihrem Epithelteil oft abgestorbene Darmwand gewährt schon innerhalb der ersten Stunden einen freien Durchtritt den Darmbakterien, die sich dann in der in die Bauchhöhle ausgetretenen serösen Flüssigkeit rasch vermehren und eine *Peritonitis* in Gang setzen, zum Teil aber mitsamt ihren Giftstoffen ins Blut resorbiert werden, wodurch für eine *septische Allgemeininfektion* oder eine *infektiöse Intoxikation* mit den entsprechenden klinischen Allgemeinerscheinungen (Fieber, Puls- und Atmungsbeschleunigung u. a.) bereits in den ersten Stunden die Grundlage geschaffen wird.

Mesenterialarterienthrombose ist eine den Equiden eigentümliche, bei 90—94% aller erwachsenen Tiere, somit fast bei jedem Pferde, doch auch schon bei jungen Fohlen vorkommende krankhafte Veränderung unter der Einwirkung in die

[1]) Lehmann: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 149, S. 413. 1912. — Mentzer: Das vegetative Nervensystem. Jena 1913.

Blutgefäße, namentlich zumeist in die Art. mesenterica cranialis (mes. sup.) oder in die Art. ileocaecocolica, seltener in andere Mesenterialarterienäste eingewanderter Sklerostomen-(Strongylen-)larven. Trotz ihrer sehr großen Häufigkeit ruft die Mesenterialarterienthrombose schätzungsweise nur etwa bei 0,18% aller damit behafteten Pferde Gesundheitsstörungen hervor. Nach den grundlegenden zahlreichen Tierversuchen MAREKS[1]) liegt die Erklärung hierfür darin, daß neben dem Thrombus gleichzeitig oft auch eine aneurysmatische Erweiterung der Arterie besteht, die eine Raumbeengung trotz dem vorhandenen Thrombus vereiteln kann, daß ferner oft auch sonst der Thrombus im Verhältnis zur Weite der Gefäßlichtung zu klein ist, ganz besonders aber, daß zwischen den Ästen der Mesenterialarterien äußerst zahlreiche und zum Teil weite Anastomosen bestehen, die gewöhnlich eine entsprechende Blutversorgung sichern, wenn Arterien einzelner Darmteile thrombotisch oder embolisch verengert oder verschlossen

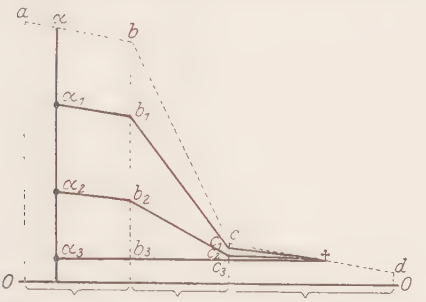


Abb. 194. Druckverteilung im Blutgefäßsystem. a normal (unterbrochene Linien), $\alpha_1-\alpha_3$ bei Arterienverschluß (fortlaufende Linien), $\alpha_1 b_1 c_1$ in leichten Fällen, $\alpha_2 b_2 c_2$ in schweren Fällen mit hämorrhagischer Infarcierung der Gewebe, $\alpha_3 b_3 c_3$ bei anämischer Nekrose, + Einmündungsstelle der verlegten Arterien in die benachbarten Venen.

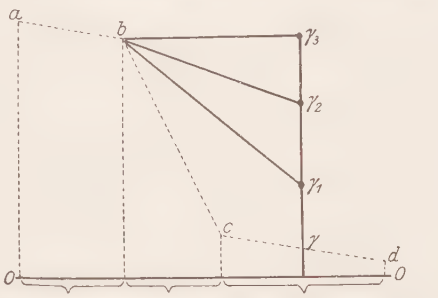


Abb. 195. Druckverteilung im Blutgefäßsystem. a normal (unterbrochene Linien), $a\,b\,\gamma_1-\gamma_3$ bei Darmstrangulation verschiedenen Grades und dementsprechender Erhöhung des venösen Druckes capillarwärts von der Strangulationsstelle. Der arterielle Druck bleibt im strangulierten Darmteile nicht unverändert, wie in Abb. 194 angegeben, sondern erniedrigt sich entsprechend der Kompression der Arterien ebenfalls bis zu einem gewissen Grade.

werden. Nur wenn bei plötzlich erfolgtem Verschluß mindestens in drei Anastomosebogen ausgehende benachbarte Art. jejunales oder mindestens eine Art. colica oder Art. caecalis nahe an ihrer Ursprungsstelle oder an zwei nicht sehr nahe aneinander liegenden Stellen (bei staffelförmiger Anordnung von Emboli) undurchgängig werden, entstehen vorübergehende oder dauernde Blutkreislaufstörungen im zugehörigen Darme. Bei der in der Regel allmählich vor sich gehenden Raumbeengung müssen die angeführten an Zahl und Weite übertreffende Gefäße verlegt werden, damit die Blutversorgung der zugehörigen Darmteile Not leidet. Andererseits können solche Störungen auch beim Verschluß kleinerer Arterien entstehen, wenn ganz zufällig gleichzeitig oder vorhin auch eine Anzahl der Gefäßanastomosen embolisch verlegt worden ist und dadurch ein ausreichender Blutzufluß von den benachbarten Blutgefäßen unmöglich wird.

Die arterielle Blutdrucksenkung verursacht eine *Abnahme der Strömungsgeschwindigkeit* des Blutes im Capillargebiet entsprechend der Verminderung des Druckunterschiedes zwischen dem arteriellen und dem venösen System (Abb. 194).

[1]) MAREK, J.: Über die Folgen des Verschlusses der Gekröserterien usw. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 33, S. 225—280. 1907 (Lit.); Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 90, S. 174. 1907.

Die hierauf folgende Entleerung der Arterien und Capillaren jenseits der Verschlußstelle führt zu *arterieller Anämie* und entsprechend der verlangsamten Blutströmung auch zu einer raschen Kohlensäureüberladung des Blutes sowie der Gewebebestandteile. Die hierdurch bedingte *asphyktische Ernährungsstörung der Capillarwand* ermöglicht einen freien Durchtritt des Blutes, und gleichzeitig büßt die Capillarwand ihren Tonus ein. In *leichten Formen* mit geringer Ausdehnung des Ausschaltungsgebietes im Verhältnis zum Gesamtquerschnitt der durchgängig gebliebenen Anastomosen behält die Abnahme der Strömungsgeschwindigkeit nur mäßige Grade, es treten infolgedessen nur stellenweise Blutbestandteile in die Darmschleimhaut aus, außerdem strömt durch die sich allmählich erweiternden Anastomosen schließlich so viel Blut in das Ausschaltungsgebiet ein, daß Blutdruck und Strömungsgeschwindigkeit schon in einigen Stunden wiederum mindestens annähernd normal werden, somit ein Ausgleich der Störung eintritt.

Hiergegen kennzeichnen sich die *schweren Formen* durch eine sehr hochgradige Ernährungsstörung sämtlicher Gewebe der Darmwand. Entsprechend der hier sehr bedeutenden Verlangsamung der Blutströmung treten schon vom Beginn der zweiten Viertelstunde die Bestandteile des von den Anastomosen her nur in ungenügender Menge ankommenden Blutes in die angrenzenden Gewebe der Darmwand und schließlich auch in das Darminnere sowie in die Peritonealhöhle aus. Eine *Rückstauung des venösen Blutes erfolgt dabei nicht,* da in den, wenn auch unzureichend mit Anastomosenblut gespeisten Arterien noch immer ein den venösen übersteigender Druck vorhanden ist, der einen Rückfluß verhindert. In der geschilderten Weise entwickelt sich somit ein hämorrhagischer Infarkt in der Darmwand, es entsteht ferner eine allmählich in die Tiefe fortschreitende Nekrose der Darmschleimhaut bereits von der zweiten Stunde an. Ein Ausgleich der Kreislaufstörung erfolgt hier gewöhnlich nicht, da ein tödlicher Ausgang die zur Ausbildung eines genügenden kollateralen Zuflusses erforderliche starke Erweiterung der Anastomosen vereitelt.

Durch eine unter natürlichen Verhältnissen nur ganz ausnahmsweise vorkommende *gänzliche Verhinderung des arteriellen Blutzuflusses* wird eine *anämische Nekrose der Darmwand* verursacht, nachdem sich die Arterie mitsamt ihren Capillaren in kürzester Zeit soweit entleert hat, daß in ihr der Druck mit dem der zugehörigen Venen ins Gleichgewicht gelangt ist, wo dann die Blutströmung gänzlich aufhört. Unterhalb der Verschlußstelle enthält somit die Arterie mitsamt den zugehörigen Capillaren nur äußerst geringe Blutmengen, daher die sozusagen gänzliche Blutleere des zugehörigen Darmstückes.

Das Vorkommen einer anämischen Nekrose im Anschluß an eine Mesenterialarterienverstopfung unter besonderen Umständen, sowie ihre leichte künstliche Erzeugung durch Unterbindung von Mesenterialarterien mitsamt ihren sämtlichen Anastomosen beim Offenlassen der Venen ist der schlagendste Beweis gegen die Entstehung eines hämorrhagischen Infarktes auf thrombo-embolischer Grundlage durch einen Rückfluß des venösen Blutes, der übrigens auch physikalisch schwer zu erklären wäre, da ja der sehr niedrige venöse Druck schon innerhalb der kleinsten Venen durch Reibung aufgebraucht werden müßte, das venöse Blut daher das Capillargebiet nicht einmal erreichen könnte.

Die *Rückwirkung thrombo-embolischer Blutkreislaufstörungen auf die Tätigkeit des Darmes* läßt sich darin zusammenfassen, daß unter allen Umständen zunächst der arterielle Blutmangel mit der gleichzeitigen Kohlensäureüberladung eine Zeitlang lebhafte, krampfhafte, Bauchzwicken erzeugende, sonst aber ganz regellose *Darmkontraktionen* verursacht, die in den leichten Formen mit dem Eintritt eines genügenden Kollateralzuflusses den normalen Darmbewegungen weichen, in Fällen mit dauernder Anämie dagegen zufolge des Gewebstodes bereits in 1—2 Stunden von einer Darmlähmung abgelöst werden. In

Fällen mit hämorrhagischer Infarcierung der Darmwand hängt die Dauer der anfänglichen gesteigerten Peristaltik von der chemischen Zusammensetzung des Darminhaltes, somit von der Ernährungsweise des Tieres insofern ab, als bei Tieren mit wenig gärungsfähigem Darminhalt (Fleischfresser) frühestens am Ende des ersten Tages, beim Pferde dagegen, dessen Darminhalt sich besonders gärungsfähig zeigt, die Darmbewegungen schon in einigen Stunden durch die mittlerweile erfolgte meteoristische Überdehnung der Darmwand zum Stillstand gebracht werden. Aber auch beim Ausbleiben einer lebhafteren Gasbildung tritt nach mehr als einem Tage schließlich eine solche Darmlähmung ein als die Folge einer schweren Ernährungsstörung in der Darmmuskulatur.

In Fällen mit hämorrhagischer Infarcierung oder einer anämischen Nekrose der Darmwand erfolgt das Eindringen von Bakterien durch das stark geschädigte oder abgestorbene Darmepithel in die Darmwand bereits in den ersten Stunden, die dann rasch die Darmwand durchwuchern, dabei aber auch durch die extravasierte serös-blutige Flüssigkeit in die freie Bauchhöhle ausgeschwemmt werden. In dieser Weise entwickelt sich alsbald eine *Peritonitis*, eine *Allgemeininfektion* oder *infektiöse Intoxikation*, ähnlich wie bei Darmverlagerungen.

Die hämorrhagische Infarcierung der Darmwand entsteht nach den obigen Darlegungen bei Darmverlagerungen und in den schweren Formen der thrombo-embolischen Mesenterialarterienverstopfung auf ähnliche Weise, nämlich infolge einer sehr bedeutenden Blutstromverlangsamung im Capillargebiet, die aber bei Mesenterialarterienverstopfung auf der arteriellen Seite, bei Darmverlagerungen dagegen durch eine Druckerhöhung auf der venösen Seite hervorgebracht wird, bei Darmverlagerungen infolgedessen auch viel höhere Grade zu erreichen pflegt, entsprechend der hier möglichen Überfüllung der Blutcapillaren (vgl. Abb. 194 und 195).

Ileus oder die völlige Aufhebung der Darmdurchgängigkeit ist besonders bei den Equiden häufig. Der *mechanische Ileus* gliedert sich in einen Okklusionsileus bei innerer Verlegung des Darmes durch fremdartige Körper und als die letzte Entwicklungsstufe einer Darmstenose, ferner in einen *Strangulationsileus* (Strangulation und Incarceration, Verdrehung und Verknotung, Invagination) mit gleichzeitiger schwerer Blutstauung im verlagerten Darmteile und mit Quetschung der Nerven daselbst sowie im zugehörigen Mesenterium. Der *dynamische Ileus* entsteht durch eine Störung im Bereiche der Triebkräfte des Darmes, namentlich als *paralytischer Ileus* in schweren Formen der thrombo-embolischen Blutkreislaufstörung in einzelnen Darmteilen, desgleichen im Anschluß an eine Überdehnung der Darmwand auf beliebiger Grundlage (Meteorismus, Obstipation). Das Vorkommen eines *spastischen Ileus* zufolge eines andauernden tonischen Krampfes einzelner Darmteile ist bei Tieren durch den palpatorischen Nachweis krampfhaft kontrahierter Darmstücke bei der rectalen Exploration zwar als erwiesen zu betrachten, er scheint aber nur vorübergehend zu sein und nicht einen tödlichen Verlauf zu nehmen.

Im Gegensatze zum Menschen vermißt man bei Tieren die anfänglichen schweren Allgemein- und Kollapserscheinungen, als reflektorische Folgen einer starken Nervenreizung teils durch die krampfhaften Darmkontraktionen, teils durch den Strangulationsdruck, wahrscheinlich entsprechend der bedeutend geringeren Empfindlichkeit des weniger hoch entwickelten und funktionell weniger differenzierten Zentralnervensystems bei Tieren[1]). Das Auftreten von Allgemeinerscheinungen (Puls- und Atmungsbeschleunigung, Temperatursteigerung, Kräfteverfall) deutet bei Tieren stets auf die Entwicklung sekundärer entzündlicher oder nekrotisierender Vorgänge in der Darmschleimhaut, von Magen- oder Darmruptur, von Peritonitis oder von Sepsis durch Bakterienresorption hin. Sie treten dementsprechend beim Strangulationsileus sowie in schweren Formen einer thrombo-embolischen Kreislaufstörung schon innerhalb der ersten Stunden ein, wogegen ihr Eintritt in Fällen von Okklusionsileus einige bis mehrere Tage oder selbst 2—3 Wochen auf sich warten läßt.

Koterbrechen (Miserere) kommt auch beim Ileus der Tiere vor und besteht im Erbrechen von faulig riechenden flüssigen Massen aus dem Dünndarme. Unzweideutige Beobachtungen über die Entleerung von eigentlichem Darmkot liegen nicht vor.

Besonders bei den Equiden schließt sich dem Ileus recht häufig eine sekundäre akute Magenerweiterung mit darauffolgender Magenruptur an.

[1]) Marek, J.: Streitfragen aus dem Gebiete der vergleichenden Psychologie. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1910, S. 261.

Störungen der Defäkation. Ein *erschwerter Kotabsatz* gibt sich bei Tieren zu erkennen durch eine ungewöhnlich starke und langdauernde Tätigkeit der Bauchpresse unter starkem Krümmen des Rückens, wobei nur geringe Kotmengen zum Absatz gelangen oder solche nur im Anus erscheinen, darauf aber wieder in das Rectum zurücktreten. *Tenesmus* mit häufigem, schmerzhaftem und heftigem Drängen mit oder ohne Herauspressen von Fäkalmassen pflegt Reizzustände im Rectum, Erkrankungen der Endabschnitte des Kolons, eine akute allgemeine sowie auf die Beckengegend beschränkte umschriebene Peritonitis, ferner die verschiedenen Formen von Darmverschluß und die Kolikerkrankungen überhaupt, besonders bei den Wiederkäuern ferner die Wutkrankheit zu begleiten, somit Krankheitszustände mit einer Dauerreizung der sensiblen Nervenendigungen in der Darmwand selbst oder mit einer solchen der abführenden Nervenbahnen sowie deren Zentralstellen. Hierdurch wird ein dauernder oder häufiger Defäkationsreiz unterhalten und durch die unter solchen Umständen verstärkten Kontraktionen der Darmmuskeln sowie der Bauchpresse eine heftige Schmerzempfindung erzeugt.

Die *Incontinentia alvi* besteht in Entleerung von Fäkalmassen ohne das übliche Anstellen, somit in beliebiger Stellung und Lage und ohne jede Vorbereitung des Tieres. Diese Erscheinung beobachtet man, wenn der Einfluß des Centrum anospinale über die sympathischen und parasympathischen Nervenplexus in und an der Rectalwand in Wegfall kommt.

Die Innervation der bei der Defäkation beteiligten Muskeln gestaltet sich ähnlich wie beim Menschen[1]). Die glatten Muskeln (Längs-, Ringmuskulatur, innerer Schließmuskel) des Enddarmes erhalten *motorische Anregungen* unmittelbar vom sympathischen Plexus hypogastricus und vom parasympathischen Pl. sacralis, die ihrerseits spinale Erregungen aus dem lumbosakralen Abschnitte des Rückenmarks durch Vermittlung der Rami communicantes aufnehmen, während die quergestreiften Muskeln des Beckenbodens und somit auch der Sphincter externus durch den Nervus haemorrhoidalis inf. unmittelbar mit den Vorderhornzellen des Rückenmarkskonus verbunden sind. Die *sensiblen Nervenfasern* treten mit den sensiblen Wurzeln unmittelbar in das lumbosakrale Rückenmark ein, um dann außer mit dem Centrum anospinale auch mit verschiedenen anderen Rückenmarkstellen in Beziehung zu treten. Das im Anfangsteil des Sakralmarkes gelegene *Centrum anospinale*, das nur die peristaltischen Bewegungen des Enddarmes anzuregen pflegt, ist nicht gleichbedeutend mit dem spinalen *Defäkationszentrum*, das als Inbegriff aller Segmentalzentren des Rückenmarkes für sämtliche bei der Defäkation überhaupt tätigen Muskeln, somit auch für die die Bauchpresse und die das Anstellen bewirkenden Muskeln des Rumpfes und der Extremitäten zu betrachten ist. Ein diesen Faktoren übergeordnetes *cerebrales Zentrum* liegt im Bereiche der motorischen Hirnrindenregion, neben dem aber auch *subcorticale Hirnzentren* vorhanden sind.

Bei plötzlich erfolgter *Ausschaltung des Centrum anospinale* durch Erkrankungen des Sakralmarkes oder der Nervenwurzeln in der Cauda equina, wo dann selbstverständlich auch der Einfluß des spinalen Defäkationszentrums und der Hirnzentren infolge Leitungsunterbrechung mit ausgeschaltet wird, büßen die im Laufe der Phylo- und Ontogenese an die Mitbetätigung der übergeordneten Zentren angewiesenen sympathischen und parasympathischen Zentren für eine Zeit ebenfalls ihre Leistungsfähigkeit ein. Es kommt daher entsprechend dem gänzlichen Ausfall der Mastdarmbewegungen anfänglich zu Kotverhaltung. Schon nach einigen Tagen beginnt aber eine allmähliche Erholung der sympathischen und parasympathischen Zentren und damit bei entsprechendem Dehnungsreiz eine zunächst nur ganz schwache Zusammenziehung der Längs- und Ringmuskulatur des Rectums. Dementsprechend *werden dünnbreiige oder flüssige Massen kraftlos aus dem Anus herausgedrängt*, während *ein trockener Kot auch später noch zurückgehalten wird*, da er entsprechend seiner Konsistenz einerseits nur eine ungenügende Reizwirkung auf die Rectalschleimhaut ausübt, andererseits seine Herausbeförderung auch kräftige Muskelkontraktionen und die Mitwirkung der Bauchpresse zur Voraussetzung hat. Im Gegensatze zum Menschen können unter solchen Umständen entsprechend dem im Stehen und Liegen wagerechten Verlaufe des Rectums bei Tieren nicht einmal der Schwere nach Faecesteile aus dem Anus herausfallen, sondern es lösen sich höchstens ganz zufällig bei plötzlichen Seitwärtsverschiebungen

[1]) Müller, L. R.: Das vegetative Nervensystem. Berlin 1922.

des Beckens oder beim Niederlegen einzelne Stücke von der Gesamtkotmenge ab und fallen zu Boden. Bei *Querschnittschädigungen des Rückenmarkes oberhalb des Centrum anospinale* bestehen nach plötzlicher Leitungsunterbrechung einige Tage lang ähnliche Störungen (Ausfall der cerebralen Erregungen), alsbald wird aber auch hier ein wasserreicher und später auch ein festerer Kot ausgestoßen, selbstverständlich ebenfalls ohne Anpassung an die Verhältnisse und ohne die üblichen Begleiterscheinungen, mithin unwillkürlich. Bei Tieren entscheidet nach alledem die nach der Gattung, dem jeweiligen Wassergehalt der Nahrung und dem Zustande der oralen Darmteile wechselnde Konsistenz des Kotes, ob auf spinale Schädigungen ein unwillkürlicher Abgang von Darmkot oder im Gegenteil eine Kotverhaltung folgt.

Unwillkürliche Kotentleerung soll nicht verwechselt werden mit *ungewöhnlichen Darmentleerungen auf starke psychische Reize hin* (Angst, Schrecken), besonders bei Hunden und Rindern. Ebenfalls bei sonst unversehrter Innervation führt zu einem unwillkürlichen Abgang von flüssigem Darminhalt ein dauerndes *Klaffen des Afters* bei reflektorischer Erschlaffung der Afterschließmuskeln zufolge starker Reizzustände in der Mastdarmschleimhaut (hauptsächlich Entzündung).

5. Pathologie der Leber und der Gallenabsonderung.

Über die Veränderungen der ausgeschiedenen **Gallenmenge** bei Krankheiten der Tiere liegen keine Beobachtungen vor.

Auch über die Veränderungen in der **Zusammensetzung der Galle** läßt sich nur auf Grund der Sektionsbefunde und der Ähnlichkeit der ätiologischen Umstände aus der Menschenpathologie folgern, daß bei Krankheiten mit *gesteigertem Zerfall von roten Blutzellen* eine an Gallenfarbstoffen sehr reiche, sog. *pleiochromische Galle* zur Ausscheidung gelangt, die zufolge ihrer mehr dicklichen, zähen Beschaffenheit durch den niedrigen Druck sich nur schwer in den Gallencapillaren und Gallengängen darmwärts weiterbefördern läßt und infolgedessen leicht zu Gallenstauung und durch Resorption von Gallenfarbstoffen zur Entwicklung eines pleiochromischen Ikterus Anlaß gibt. Eine weitere ins Auge fallende Veränderung der Galle ruft die *Distomatose* in ihren schweren Fällen hervor, insofern als die Galle sich in eine schmutzig-braungrüne, stark schleimige, dickliche Flüssigkeit mit striemigen und flockigen Trübungen, mit braungelben oder schwarzbraunen krümeligen Massen in ihrem Inneren verwandelt. Diese Art der Gallenveränderung entsteht nicht allein durch die Beimengung von Schleim, abgestoßenen Epithelien, weißen und zum Teil auch roten Blutzellen, Bakterien (hauptsächlich Colibacillen) und Detritusmassen, sondern auch infolge der durch die gleichzeitigen katarrhalischen Vorgänge in den Gallengängen angeregten Zersetzung der Gallenfarbstoffe, denn nach Abtreibung der Distomen erlangt eine solche Galle bereits in einigen Tagen ihre normale, namentlich bei den Wiederkäuern klare grünliche Farbe und dünnflüssige Beschaffenheit[1]).

Die **Gallensteinbildung** zeigt bei Tieren die Eigentümlichkeit, daß sie im Gegensatze zum Menschen viel seltener anzutreffen ist und vorwiegend in den Gallengängen vor sich zu gehen pflegt. Verhältnismäßig am häufigsten finden sich Gallensteine bei Rindern, somit bei Tieren, die infolge dauernder Stallhaltung vielfach ohne jede körperliche Bewegung ihr Leben zu führen gezwungen sind und andererseits oft Leberegel in ihren Gallengängen beherbergen. Von Pferden werden vorwiegend ältere Tiere betroffen.

Nach Joests Darstellung[2]) kommen Gallensteine bei den Haustieren als festgefügte (kompakte) und als röhrenförmige Gebilde vor, die auch in ihrer chemischen Zusammensetzung wesentlich voneinander abweichen. Die *festgefügten Gallensteine* haben eine kugelige, ei- bis walzenförmige Gestalt und können

[1]) Marek, J.: Die Leberegelkrankheit, ihre Behandlung und Bekämpfung. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1916, S. 73. — Marek, J.: Erfolgreiche Behandlung der Leberegelkrankheit. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1917, S. 273.

[2]) Joest, E.: Spezielle pathologische Anatomie der Haustiere. Bd. II, S. 42. Berlin 1921.

bei großen Tieren selbst den Umfang einer Männerfaust erreichen. Andererseits finden sich besonders bei der Distomatose auch sehr zahlreiche sandähnliche kleine Gallensteine, die als *Gallengrieß* oder *Gallensediment* bezeichnet werden.

Bei Tieren sind reine *Cholesterin-* und *Cholesterinkalksteine* noch nicht sicher beobachtet worden. Die gewöhnlichen *Cholesterin-Gallenpigmentkalksteine* bestehen nach Fürstenberg und Wenner[1]) aus Cholesterin (6—13%), Gallenfarbstoffen (20—60%), gallensauren Salzen (4—33%) und Kalksalzen, die *Gallenpigment-Kalksteine* aus gleichen Bestandteilen mit Ausschluß des Cholesterins. Diese meist krystallinischen Bestandteile werden durch ein organisches Gerüst aus Schleim, Fett und sonstigen organischen Verbindungen zusammengehalten. Die seltenen *Gallenpigmentsteine* enthalten hauptsächlich Bilirubinkalk neben etwas Calciumphosphat und Calciumcarbonat. Die *Kalksteine* enthalten vorwiegend (46,06%) Calciumphosphat, weniger Calciumcarbonat (9,21%), Magnesiumcarbonat (4,26%), organische Stoffe (28,83%) und Wasser (11,64%) und bilden, im Gegensatze zu den übrigen Gallensteinen, dünne röhrenförmige Ausgüsse der Gallenwege, mit deren Wand sie gewöhnlich fest verbunden angetroffen werden.

In der Gallenblase des Schweines bilden sich auch *Eindickungskonkremente* (Inspissationskonkremente) mit einem verhältnismäßig hohen spezifischen Gewicht (1,303—1,484) gegenüber dem der eigentlichen Gallensteine von 0,931 bis 1,237. Sie nähern sich in ihrer chemischen Zusammensetzung der Blasengalle, durch deren Verdickung sie entstehen.

Bei der *Entstehung der Gallensteine* hat nach Joest bei Tieren die Art der Ernährung keine Bedeutung, sondern hauptsächlich eine Infektion sowie Stauung der Galle. Die Infektionsstoffe (besonders Coli-, Proteusbacillen u. a.) gelangen zumeist vom Darme aus durch Vermittlung in die Gallenblase eingedrungener Parasiten, Fremdkörper oder Darminhaltteilchen, ein anderes Mal durch eine aufsteigende Vermehrung bei Gallenstauung oder bei sonstigen Erkrankungen der Gallenwege, unter Umständen aber auch durch Vermittlung des Blutstromes. Die hierauf eintretenden katarrhalischen oder entzündlichen Vorgänge in der Schleimhaut führen zu vermehrter Schleimabsonderung und Abstoßung von Epithelien und in dieser Weise einerseits zu einer vermehrten Bildung von Cholesterin und einer reichlichen Ausscheidung von Kalk, andererseits zum Auftreten eines Steinkerns (Lichtwitz) vorwiegend aus verdichtetem oder geronnenem Kolloid in Form von schleimigen Nucleoalbuminen und sonstigen Eiweißstoffen, an denen sich dann fortwährend weitere adsorptionsfähige Kolloide anlagern und die auch das Gerüst des sich bildenden Konkrementes darstellen[2]). Gallenstauung kann auch für sich dadurch zu Gallensteinbildung Anlaß geben, daß sie durch Eindickung der Galle und vermehrte Kalkausscheidung Fällungen von Bilirubin und Bilirubinkalk fördert[3]), durch Einstellen des fortdauernden Sekretsstromes außerdem die krystallinische Ausscheidung begünstigt.

Eine *krankmachende Wirkung der Gallensteine* kommt verhältnismäßig selten zur Geltung; es wurden sogar wiederholt mehrere Gallensteine besonders in der Gallenblase angetroffen, ohne jemals Gesundheitsstörungen veranlaßt zu haben. Auch können sie ferner ausnahms-

[1]) Fürstenberg, M.: Von den Steinen und Konkrementen im Körper der Haussäugetiere. Magazin f. d. ges. Tierheilk. Bd. 13, S. 261. 1847. — Wenner: Beiträge zur Untersuchung von Cholelithen des Rindes. Dissert. Bern 1909.

[2]) Aschoff u. Bacmeister: Die Cholelith. Jena 1919. — Bacmeister, A.: Die Entst. d. Gallensteinleidens. Ergebn. d. inn. Med. Bd. XI, S. 1. Berlin 1913 (Lit.). — Lichtwitz, L.: Über die Bildung d. Harn- und Gallensteine. Ergebn. d. inn. Med. Bd. XIII, S. 1. Berlin 1914 (Lit.). — Joest, E.: Spez. path. Anat. d. Haustiere. Bd. II, S. 42. Berlin 1921.

[3]) Dochmann, A. M.: Zur Lehre d. Galle u. z. Theorie d. Gallensteinbildung. Jahresber. f. Tierchemie. Bd. XX, S. 270. 1890.

weise zerbröckeln, zerfallen und schließlich in der Galle aufgelöst werden. Hauptsächlich bei Konkrementen in den Gallengängen entstehen allerdings Störungen des Gallenabflusses und entzündliche Veränderungen der Schleimhaut, woraus aber zumeist nur *Verdauungsstörungen unbestimmter Natur* hervorgehen. Selten ist die Folge eine *Gallensteinkolik* beim Pferde und Rinde nach plötzlicher Verlegung der Gallengänge oder des Ductus choledochus, die mit Remissionen der Regel nach einige Tage, bisweilen höchstens einige Stunden dauert und der sich Steigerung der Körpertemperatur und der Pulszahl, manchmal im Gegenteil Pulsverlangsamung, ferner Durchfall oder Kotverhaltung, Druckempfindlichkeit und Umfangsvermehrung der Leber anschließen[1]). Die Verlegung der Gallenwege endigt nicht selten tödlich zufolge *hepatischer Autointoxikation*, ferner durch *Sepsis* im Anschluß an eine Drucknekrose oder tiefgehende Entzündung der Schleimhaut, des weiteren zufolge einer *Perforationsperitonitis* nach Durchbruch des Steines.

Den Gallensteinen ähnlich wirken aus dem Darm in den Choledochus eingedrungene **Fremdkörper** (Sand, Kieselsteine, Futterbestandteile) oder **Parasiten**, besonders Ascariden, selten Bandwürmer, Echinorrhynchen, die namentlich beim Schwein, doch auch bei anderen Säugetiergattungen angetroffen werden[2]).

Die **Gelbsucht** (Ikterus) bietet bei Tieren in ihrer Pathogenese und Bedeutung keine Besonderheiten gegenüber dem Ikterus beim Menschen. Es wird daher in dieser Beziehung auf die einschlägige humanpathologische und experimentelle Literatur verwiesen.

Die **Lebererkrankungen** zeigen bei Tieren die Eigentümlichkeit, daß im engen Zusammenhang mit den Fütterungs- und Haltungsverhältnissen einerseits durch tierische Parasiten, andererseits durch giftig wirkende oder verdorbene Nahrungsstoffe häufig Schädigungen des Lebergewebes erzeugt werden, die dann entweder eine Entartung des Leberparenchyms oder akute ebenso wie chronische Entzündungsvorgänge zur Folge haben. Hiergegen kommen durch Alkohol veranlaßte Lebercirrhosen bei Tieren als natürliche Erkrankungen aus leicht begreiflichen Gründen kaum jemals vor. Namentlich dürften die von Tschauner nach fortgesetzter Fütterung von sog. saurem Trank (Spülicht, Speisereste, Kartoffelschalen, Bierreste) bei Schweinen von Gastwirten und Bierverlegern beobachteten gehäuften Fälle von Lebercirrhose (Spülwasserleber) eher auf die Einwirkung von Gärungserzeugnissen als auf die in solcher Nahrung vorhandenen Spuren von Alkohol zurückzuführen sein[3]). Joest fand typische Lebercirrhose bei zwei solchen Studentenhunden, die längere Zeit hindurch regelmäßig bedeutende Biermengen verzehrt hatten. Dieser Verfasser gibt das Vorkommen einer Alkoholcirrhose auch bei Rindern im Anschluß an fortgesetzte Fütterung mit alkoholhaltiger Schlempe zu[4]). Da das Vorkommen einer Anzahl von tierischen Schmarotzerarten ebenso an bestimmte Bodenbeschaffenheit gebunden zu sein pflegt, wie das Gedeihen mancher Giftpflanzen oder schädlich wirkender Standortspielarten von Pflanzen, so wird das vielfach seuchenartige Auftreten solcher Lebererkrankungen in gewissen Gegenden bei den Pflanzenfressern erklärlich erscheinen. An eine bestimmte Bodenbeschaffenheit gebundene Formen teils einer akuten parenchymatösen Hepatitis, teils einer hypertrophischen oder atrophischen Lebercirrhose[5]) sind die sog. *Schweinsberger Krankheit* bei Pferden in mehreren Gegen-

[1]) Lewin: Gallensteine b. einem Pferde. Ztschr. f. Vet.-Kunde. 1905, S. 62.

[2]) Guillebeau, A.: Die Rückstauung von Sand und Steinchen aus dem Verdauungskanal in die Gallenwege. Schweiz. Arch. f. Tierheilk. Bd. 42, S. 248. 1900. — Müller, K.: Sand in den Gallengängen vom Pferde. Sächs. Veterinärber., Dresden 1903, S. 260. — Kohlhepp: Darminhalt in der Gallenblase. Mitt. bad. Tierärzte Bd. 5, S. 100. 1905. — Joest, E.: Sand und sandige Pseudokonkremente in der Gallenblase usw. Dresd. Hochschulber. 1911, S. 147.

[3]) Tschauner: Beobachtungen über Lebercirrhose bei Schweinen. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 7, S. 164. 1897.

[4]) Joest, E.: Spezielle pathologische Anatomie der Haustiere. Bd. II, S. 136. Berlin 1921.

[5]) Garnier, M.: Étude comp. des cirrh. hépat. I. Congr. internat. de pathol. comp. Bd. 1, S. 513. Paris 1912 (Lit.). — Ravenna, E.: Sur l'anat. pathol. de la cirrh. du foie chez les animaux dom. Ebenda Bd. 1, S. 553. 1912 (Lit.).

den von Kurhessen und Bayern[1]), ferner eine dieser ähnliche Krankheit in Irland[2]), desgleichen die als *Stomach stagger*[3]), als *Dunsickness* oder *Dunziekte*[4]) in Südafrika, als *Winton disease* in New-Zealand[5]), als *Pictou cattle disease* in Nova-Scotia[6]), als *Bottom disease* in Süd-Dakota[7]) bezeichnete Krankheit bei Pferden und Rindern, doch auch die durch eingewanderte *Distomen*, *Blasenwürmer* (Cysticercus tenuicollis und C. pisiformis), *Sklerostomen-*, *Gnathostomen-*, *Stephanuruslarven* und *Schistosomen* (Bilharzien) *angeregten akuten* und *chronischen Leberentzündungen*[8]).

Nach Versuchsergebnissen (Gilruth, Robertson, Theiler) vermögen manche Standortspielarten von *Pflanzen* (Senecio Jacobaea, S. latifolius, S. Burchelli) bei etwas reichlicherer Fütterung eine akute parenchymatöse Hepatitis, nach lange fortgesetzter Fütterung in geringeren Mengen eine Lebercirrhose hervorzurufen, ähnlich wie manche Infektionsstoffe und deren Toxine sowie manche exogene, aber auch endogen im Darme entstandene Giftstoffe wohl durch eine degenerative Schädigung der Leberzellen und gleichzeitige Reizwirkung auf das gegen die gleiche Giftwirkung weniger empfindliche bindegewebige Gerüst der Leber. Von *tierischen Parasiten* rufen nicht nur solche teils diffuse, teils herdförmige Hepatitiden hervor, für die das Lebergewebe oder die Gallengänge eine bleibende Ansiedelungsstelle darstellen (Distomen), sondern häufig auch solche, die sich während ihrer aktiven Wanderung oder ihrer passiven Verschleppung durch den Blutstrom in der Leber vorübergehend aufhalten oder in deren Blutcapillaren abgefangen werden. Die bei der hierauf folgenden einstweiligen Wanderung hervorgebrachten vielfachen Zertrümmerungsherde im Lebergewebe, die beim Zerfall des zertrümmerten Gewebes gebildeten und auch durch die Parasiten ausgeschiedenen Giftstoffe mitsamt sekundären bakteriellen Infektionen führen zur Entwicklung akuter und später chronischer entzündlicher Veränderungen. Über eine Lebercirrhose erzeugende Wirkung der nach ihrer Invasion

[1]) Mugler, W.: Über die Lebercirrhose beim Pferde. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 35, S. 419. 1909 (Lit.).

[2]) Craig, J. F. u. Kehoe: Cirrhosis of the liver in the horse. Journ. of comp. pathol. a. therapeut. Bd. 34, S. 35. 1921.

[3]) Robertson, W.: Cirrhosis of the liver in stock in Cape Colony produced by two species of Senecio. Journ. of comp. pathol. a. therapeut. Bd. 19, S. 97. 1906.

[4]) Theiler, A.: Dunziekte (Enzootic Liver Cirrhosis) in South African Horses. Union of South Africa, 7. and 8. Rep. of the Director of vet. res., Capetown 1920, S. 107.

[5]) Gilruth, J. A.: Hepatic Cirrhosis of Horses and Cattle (so-called „Winton disease"). Rep. 1902/03, Div. of vet. science, New Zealand; Rep. 1904; Rep. 1905.

[6]) Wyatt, Johnston: Biliary cirrhosis of the liver in cattle (Pictou cattle disease). Proc. Thirtieth ann. convention of the U. S. vet. med. assoc. 1893, S. 120.

[7]) Schröder, E. R.: „Bottom disease" among horses in South Dakota. U. S. Dep. of Agric. 8./9. ann. Rep. of the Bureau of Animal Industry, Washington 1893, S. 371. — Smith, Th.: Two cases of cirrhosis of the liver. Ebenda 12/13. Rep. 1897, S. 180.

[8]) Dürbeck, W.: Hepatitis cysticercosa des Schweines. Monatshefte f. prakt. Tierheilk. Bd. 10, S. 32. 1899. — Seiler: Ein Beitrag zur Hepat. cysticerc. des Schweines. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 30, S. 339. 1903 (Lit.); Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1907, S. 436. — Joest, E. u. W. Felber: Über lokale Eosinophilie in der Leber der Haustiere. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere Bd. 4, S. 413. 1908. — Brädel: Beiträge zur Kenntnis der Leberkrankheiten des Schweines. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 34, S. 411. 1908. — Adelmann: Das Aneurysma vermin. equi usw. Dissert. Gießen 1908. — Schlegel, M.: Sklerostomenseuche des Pferdes. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1907, S. 49; 1913, S. 762. — Trattner, K.: Gnathostomalarven in der Leber beim Schwein. Allat. Lapok 1919, S. 42 (ungarisch). — Bernard, N. u. J. Bauche: Influence du mode de pénétration cut. ou buccal du „Stephanurus dent." usw. Ann. de l'inst. Pasteur 1916, S. 450. — Petrow, A.: Gewebsveränderungen der Leber des Rindes bei Bilharzia haematobia. Tierärztl. Rundschau, Moskau 1912, S. 413 (russisch).

in den tierischen Körper ebenfalls die Leber durchkreuzenden Ascaridenlarven liegen trotz zahlreicher Tierversuche[1]) keine Mitteilungen vor.

Eine nachteilige *Rückwirkung der Lebererkrankungen auf den Gesamtorganismus* macht sich nur bei höhergradiger und ausgebreiteter *Entartung* oder bei einem ebensolchen *Schwund der Leberzellen* geltend in Form einer *hepatischen Autointoxikation* oder eines *Icterus gravis*, wobei die unter solchen Umständen leicht eintretende Cholämie nur eine mehr untergeordnete Bedeutung erlangt im Verhältnis zur Verminderung der giftbindenden Fähigkeit des Lebergewebes gegenüber den Erzeugnissen der Darmfäulnis, den Abbaustoffen der Eiweißverdauung im Darme und den Vorstufen des Harnstoffes. Die verschiedenen Formen der Lebercirrhose wirken nachteilig hauptsächlich durch *Verengerung der Blutstrombahn innerhalb der Leber* entsprechend dem Untergang von Lebercapillaren und kleinen Pfortaderästen beim Druck durch das vermehrte und dann schrumpfende Bindegewebe, worauf Blutstauung im Pfortadergebiet mit Hydrops ascites, ferner die Entwicklung von Stauungsmilz, von Stauungskatarrh des Magens und des Darmes und selbst einer interstitiellen Pankreatitis folgen[2]). Die Verödung zahlreicher Lebercapillaren und kleinerer Pfortaderäste führt des weiteren auch zu einer *Tätigkeitsbeeinträchtigung der erhalten gebliebenen Leberzellen* durch Verminderung eines Zuflusses von Portalblut[3]).

6. Bauchspeicheldrüse.

Über Pankreaserkrankungen und deren Folgen für den Organismus der Tiere liegen nur spärliche Aufzeichnungen vor.

Pankreassteine stellen gewöhnlich einen Zufallsbefund bei gesunden, meist älteren Schlachtrindern dar, kommen im allgemeinen nur sehr selten vor, können aber in manchen Gegenden häufiger zur Beobachtung gelangen[4]). Ihre Entstehung dürfte mit Sekretstauung und katarrhalischer Entzündung der Ausführungsgänge in ursächlichem Zusammenhange stehen. Ausnahmsweise führen sie zu hochgradigem Schwund der Drüse und dadurch zu Abmagerung.

Entzündliche Vorgänge in den Ausführungsgängen und im Drüsengewebe selbst sind sehr selten und entstehen entweder durch Übergreifen eines Doudenalkatarrhs, durch metastatische Einschleppung von Bakterien oder durch Eindringen von Fremdkörpern aus dem Magen oder dem Darm. Sie haben zur Folge Verdauungsstörungen unbestimmter Natur und Abmagerung.

Hochgradige **Atrophie des Pankreas** wurde wiederholt teils als ein angeborener, teils als ein erworbener Zustand bei Hund und Pferd mit oder ohne Diabetes mellitus, stets aber zusammen mit Verdauungstörungen und Abmagerung beobachtet[5]).

[1]) Stewart: Brit. med. journ. Bd. 2, S. 5, 474, 486 u. 753. 1916; 1919, S. 102; Parasitology Bd. 9, S. 213. 1917; Bd. 10, S. 189 u. 197. 1918; Bd. 11, S. 385. 1919. — Yoshida: Journ. of parasitol. Bd. 5, S. 105. 1919; Bd. 6, S. 19. 1920. — Ransom u. Foster: Journ. of agric. research Bd. 11, S. 395. 1917; Journ. of parasitol. Bd. 5, S. 93. 1919; Journ. of the Americ. vet. med. assoc. Bd. 53, S. 1210. 1919; U. S. Dep. of Agric. Bull. 817. 1920. — Ransom: Pig Parasites and Thumps. U. S. Dep. of Agric. 1920.

[2]) Tessé, G.: Veränderungen des Pankreas und der Milz bei der Lebercirrhose. Veröff. d. vet.-pathol. Inst. Modena 1913.

[3]) Joest, E.: Spezielle pathologische Anatomie der Haustiere. Bd. II, S. 160. Berlin 1921.

[4]) Scheunert, A. u. R. Bergholz: Zur Kenntnis der Pankreaskonkremente. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 52, S. 336. 1907. — Laxen, B.: Pankreolithiasis. Dissert. Hannover 1911.

[5]) Sendrail u. Cuillé: Zwei Fälle von Diab. mell. beim Hunde. Rev. vét. 1906, S. 229. — Marek, J.: Spezielle Pathologie und Therapie. 6. Aufl. Bd. II, S. 473. 1922.

Eine **herdförmige Fettgewebsnekrose des Pankreas** bei vollständig normalen Drüsenläppchen kommt verhältnismäßig häufig bei älteren Mastschweinen der Mangolicarasse vor (von Marek in einem größeren Bestande in 14,8% der Tiere bei der Zerlegung gefunden), seltener bei Rind, Schaf, Pferd, Hund und Huhn. Ähnlich wie beim Menschen dürfte die Ursache im Übertritt von Pankreassaft in das interstitielle Gewebe liegen[1]). Die Fettgewebsnekrose des Pankreas ruft keine Gesundheitsstörungen hervor, es sei denn, daß sie sich ausnahmsweise mit Pankreatitis acuta haemorrhagica vergesellschaftet, wo sie dann rasch zum Tode führen kann[2]).

Die **Folgen ausgebreiteter Pankreaserkrankungen für den Organismus** bestehen vor allem in unvollständiger Ausnutzung des Nahrungseiweißes, die dann bei den Fleischfressern zum Auftreten von sichtbaren Fleischresten mit deutlich

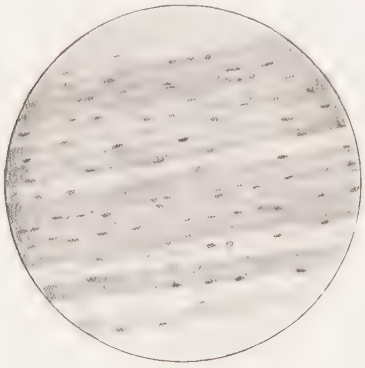


Abb. 196.

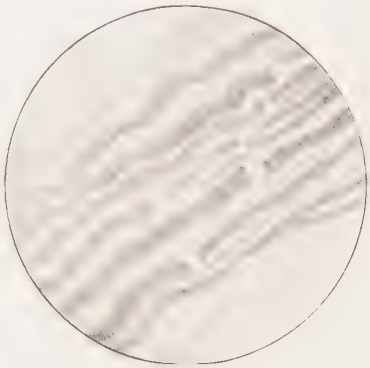


Abb. 197.

Abb. 196 u. 197. Schmidtsche Zellkernprobe zur Prüfung der Pankreastätigkeit. Links (196) positiv bei einem 8 Monate alten Hunde mit hochgradiger Pankreasaplasie (Sarkolomenkerne und Querstreifung der Muskelfasern gut erhalten), rechts (197) negativ bei einem gesunden Hunde (Muskelkerne und Querstreifung verschwunden, Muskelfasern homogen).

färbbaren Kernen (*Azotorrhöe*, *Kreatorrhöe*) Anlaß gibt (s. Abb. 196 u. 197). Entsprechend der gleichzeitigen Unzulänglichkeit der Fettverdauung treten ebenfalls bei den Fleischfressern *Fettstühle* auf (Steatorrhöe), wobei die Faeces eine graue, salbenartige Konsistenz und einen eigentümlichen Fettglanz erkennen lassen und reichlich Fettstollen, dagegen freie Fettsäuren und Seifen in bedeutend geringerer Menge enthalten[3]). Bei tadelloser Leistungsfähigkeit der übrigen Verdauungsorgane besteht gleichzeitig Heißhunger, demzufolge die Tiere sogar unglaubliche Nahrungsmengen zu verzehren imstande sind. So verzehrte in einer eigenen Beobachtung ein 4,5 kg schwerer junger Hund mit angeborener hochgradiger Pankreasaplasie und ohne Diabetes mellitus 1080 g Nahrung in einem Tag, wobei die Fleischteile sozusagen unverdaut den Darm wieder verließen und nur die bindegewebigen Bestandteile verdaut angetroffen wurden. Eine weitere Folge diffuser Pankreaserkrankungen bei Tieren ist *Diabetes mellitus*[4]).

[1]) Marek, J.: Fettgewebsnekrose des Pankreas. Dtsch. Zeitschr. f. Tiermed. Bd. 22, S. 408. 1896. — Rónai, M.: Über die Nekrose des Pankreasbauchfettgewebes. Hüsszemle 1906, S. 33 (Lit.).

[2]) Mettam, A. E.: Akute hämorrhagische Pankreatitis bei einem Hunde. Veterinarian 1901, S. 619.

[3]) Müller: Ber. d. tierärztl. Hochschule, Dresden 1906, S. 162.

[4]) Literatur hierüber s. in Hutyra-Mareks Lehrb. d. spez. Pathol. u. Therapie d. Haustiere. 6. Aufl. Bd. III, S. 196 u. 201. Jena 1922.

Pathologische Physiologie der Speicheldrüsen.

Von

H. Full

Erfurt.

Zusammenfassende Darstellungen.

Babkin: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. Berlin 1914. — Krehl: Pathologische Physiologie. Leipzig 1923. — Schmiedeberg: Pharmakologie. Leipzig 1920. — Meyer u. Gottlieb: Die experimentelle Pharmakologie. Berlin u. Wien 1920.

Pathologische Funktionen der Speicheldrüsen kommen in erster Linie im Zusammenhang mit Störungen an den gesamten Verdauungsdrüsen vor, besonders soweit sie alle von einem und demselben Nervengebiet aus mit Innervationsfasern versorgt werden. Immerhin weisen die Speicheldrüsen im Rahmen einer solchen allgemeinen Funktionsstörung einige Eigenheiten auf, die mit ihrer ganz besonderen Aufgabe, mit ihrer ganz besonderen Lagerung und mit ihrer Ansprechbarkeit auf ganz bestimmte Reize zusammenhängen.

So kommt es bei dem als *Nausea* bezeichneten Symptomenkomplex, der dem Eintritt des Erbrechens vorausgeht und auf einer Erregung des Brechzentrums beruht, neben einer allgemeinen Sekretionssteigerung aller Drüsen auch zu einer vermehrten Speichel- und auch Schleimabsonderung der verschiedenen Speicheldrüsen, und zwar auf Grund zentraler Erregung. Wir sehen eine solche Steigerung der Speichelsekretion bei der Wirkung von Giften, die in erster Linie eine Nausea erregen, nämlich bei der Wirkung des Apomorphins und Emetins.

Eine Vermehrung der Speichelabsonderung tritt auch bei der Wirkung des Pilocarpins und Muscarins ein. Werden diese Gifte in das Blut eingeführt, so tritt ein reichlicher Abfluß eines dünnflüssigen Speichels von chordalem Typus ein, und zwar unter Erweiterung der Drüsengefäße. Die beiden Gifte wirken nach Langley[1]), gleich dem Atropin, auf die *Endigungen* der autonomen Nerven ein. Ganz ähnlich wie Pilocarpin wirkt Cesol und Neucesol (Chlormethylat des Pyridin-β-carbonsäure-methylesters bzw. dessen Hydrat), und zwar speziell durch Wirkung auf die autonome Innervation der Speicheldrüsen[2]). Auf den sympathischen Teil der Drüseninnervation haben diese Gifte wie auch das Atropin keinen Einfluß. In ähnlicher Weise wirkt noch das Cholin, außerdem noch Arecolin, Cytisin, Conein und Lobelin. Das Nicotin wirkt durch Erregung der Ganglienzellen sekretionssteigernd auf die Speicheldrüsen. Die speicheltreibende Wirkung des Tabaks, besonders das Kautabaks, ist ja allgemein

[1]) Langley: Schaeffers Textbook of Physiology Bd. I, S. 514. 1898.

[2]) Enzinger: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 145. — Kühl: Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 6.

bekannt. Bei schwerer Nicotin- und Tabakvergiftung kommt es zu Salivation, wenn auch im allgemeinen die Wirkungen auf die peripheren Organe im Vergleich zu der zentralen Giftwirkung mehr in den Hintergrund treten. Bei starken Rauchern pflegt übrigens auch der Rhodanalkaligehalt des Speichels erhöht zu sein. Auch Physostigmin bewirkt eine Vermehrung des Speichels. Nach Schmiedeberg handelt es sich wohl um eine direkte Erregung der vielleicht contractilen Drüsenzellen. Damit kann man die Tatsache in Einklang bringen, daß auch an der atropinisierten Unterkieferdrüse durch Physostigmin Speichelfluß entsteht. Auch bei der Steigerung der Speichelsekretion durch Adrenalin handelt es sich nach Schmiedeberg um eine Wirkung auf das Drüsenparenchym, da das Atropin diese Sekretion nicht unterdrücken kann. Das Veratrin bewirkt ebenfalls im Rahmen einer allgemeinen Vergiftung bei Säugetieren Speichelfluß, doch sind hier die Erscheinungen seitens der Drüse und des Verdauungskanals in bezug auf ihr Zustandekommen durch Vermittlung von Nerven-, Muskel- oder Drüsenelementen noch nicht genauer bekannt. Bei der Tollwuterkrankung kommt es zu starkem Speichelfluß, und zwar durch eine allgemeine Reflexübererregbarkeit, die auf Toxinwirkung beruht.

Eine gegenteilige Wirkung, nämlich eine Verminderung, ja vollkommene Hemmung der Speichelsekretion finden wir bei den Tropinen, und zwar am ausgesprochensten und typischsten bei der Atropinvergiftung. An der Submaxillardrüse bringt Reizung des Drüsennerven bei atropinisierten Tieren keine Speichelabsonderung hervor, während die Drüsengefäße dabei nach wie vor erweitert werden[1]). Die durch Muscarin und Pilocarpin verursachte Hypersekretion wird durch Atropin prompt unterdrückt. Atropin lähmt die durch Reizung des cerebralen Nerven hervorgerufene Sekretion der Speicheldrüsen[2]). Wirkung auf den sympathischen Nerv tritt nur bei Injektion sehr großer Atropinmengen ein. Atropin wirkt auf die Endigung der autonomen Fasern, nicht aber auf die eigentlichen Drüsenzellen selbst ein.

Eine vermehrte Absonderung von Mundflüssigkeit wird fast immer beobachtet, wenn infolge krankhafter Prozesse im Mund selbst die Reizbarkeit der Schleimhaut gesteigert ist. Dies tritt ein bei allen Formen der *Stomatitis*. Ebenso kommt es bei der Quecksilbervergiftung zur Erhöhung der Speichelsekretion. In diesem Falle scheint der Ptyalismus aber, wie v. Mering[3]) feststellte, mit einer direkten Erregung zentraler und peripherer nervöser Gebilde durch das Gift zusammenzuhängen. Denn von der Stomatitis allein kann die Erhöhung der Speichelabsonderung nicht immer abhängig sein, da der Ptyalismus oft vor jener auftritt. Bei erregbaren Menschen kann Speichelfluß schon durch Vorstellungen, z. B. durch den Gedanken, gut essen zu können oder Calomel genommen zu haben, ausgelöst werden. Schon die Erregbarkeit auf mechanische Reize ist individuell sehr verschieden. Jeder Zahnarzt kann hier von Erfahrungen berichten, wie ihm gelegentlich durch eine unerwartete Übererregbarkeit der Speichelsekretion die Arbeit erschwert wird. Die mechanische Erregbarkeit ist nun nach Babkin an verschiedenen Stellen der Schleimhaut der Mundhöhle nicht gleich stark. Die stärkste Erregbarkeit zeigt die Zungenwurzel und der weiche Gaumen, dann die Zungenspitze, der harte Gaumen und die Oberlippe. Die Schleimhaut der Backenflächen, des Zahnfleisches und der Unterlippe erweist sich mechanischem Reiz gegenüber als unerregbar. Ein Reiben mit trockener Watte bewirkt eine stärkere Speichelabsonderung als ein Reiben mit feuchter. Die Erregbarkeit sinkt bei wiederholter Reizung. Die Menge des abgesonderten

[1]) Heidenhain: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 5, S. 309. 1872; Bd. 9, S. 335. 1874.
[2]) Keuchel: Das Atropin und die Hemmungsnerven. Dorpat 1868.
[3]) v. Mering: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 13, S. 86.

Speichels entspricht im allgemeinen der Zweckmäßigkeit. So verringert bei Hunden mit permanenten Fisteln der Speicheldrüsen eine Anfeuchtung des Zwieback- oder Fleischpulvers die safttreibende Wirkung dieses Pulvers um ein Vielfaches. Immerhin betont Babkin, daß die Trockenheit insofern eine Rolle spielt, als von ihr die Gestalt der einzelnen Teilchen, aus denen die Masse des Reizerregers zusammengesetzt ist, abhängt. Verlieren diese Teilchen unter dem Einfluß des Wassers ihre Form, so nimmt ihre reflektorische Wirkung auf die Speicheldrüsen ab. Auf diese Weise deutet Babkin das Versuchsergebnis Heymanns[1]), der bei Reizversuchen mit Sand keine wesentlichen Unterschiede in der Speichelsekretion feststellte, ob er nun trockenen oder feuchten Sand verwendete. Hier wird eben durch die Anfeuchtung die Gestalt der einzelnen Teilchen nicht verändert. Gewiß spielt die Trockenheit an und für sich auch eine gewisse Rolle, schon das Austrocknen der Schleimhaut kann zu einer Erregung der Speicheldrüsentätigkeit führen. So rief nach Babkin bei den Heymannschen Hunden bereits das bloße Öffnen des Mundes eine Speichelsekretion hervor, die durch Einblasen trockener Luft gesteigert werden konnte. Hierauf beruht wohl auch der Speichelfluß bei Patienten mit Kieferverletzungen und Kieferschienen, die den Mund nicht schließen können.

Ist gar kein Reiz zur Speichelabsonderung vorhanden, wie wir es am ausgesprochensten im Schlaf uns vorstellen müssen, so wird auch kein Speichel abgesondert. So machte nach Babkin beispielsweise Mitscherlich[2]) an einem Patienten mit einer Fisteläffnung des stenonschen Ganges die Beobachtung, daß zur Zeit völliger Ruhe, wenn sich die Kiefer weder zum Zwecke des Sprechens noch zum Zwecke des Kauens bewegten oder der Kranke keinem Nervenreiz ausgesetzt war, eine Speichelabsonderung nicht stattfand. Während des zehnstündigen Schlafes wurden aus der Fistel 0,7 g Speichel ausgeschieden, dagegen während des Essens im Verlauf von einigen Minuten 74,5 g. Auch Zebrowsky[3]) fand diese Beobachtung an zwei Patienten mit Fisteln des stenonschen Ganges bestätigt. Anders scheinen sich jedoch die Dinge bei Wiederkäuern zu verhalten, da, wie Babkin anführt, Versuche von Sawitsch und Tichomirow[4]) ergaben, daß die Ohrspeicheldrüse der Wiederkäuer ununterbrochen in Tätigkeit ist.

Für die Verhältnisse beim Menschen gelten wohl sicher im allgemeinen die oben angeführten grundlegenden Beobachtungen Mitscherlichs. Doch gibt es auch hier erhebliche individuelle Unterschiede, soweit nicht irgendwelche krankhaften Prozesse eine ständige Speichelsekretion zur Folge haben. Ich möchte hier natürlich von den schon oben behandelten Erkrankungen in der Mundhöhle selbst absehen. Schon beim Säugling findet sich hier ein abweichendes Verhalten. In den ersten Lebensmonaten allerdings scheint die Speichelsekretion keine erhebliche Rolle zu spielen. Etwa mit dem 4. und 6. Monat beginnt dann die Speichelabsonderung viel reichlicher zu werden, und es kommt dann, bis das Kind gelernt hat, seinen Speichel zu verschlucken, während der nächsten Monate häufig zum Abfließen des Speichels aus dem Munde („physiologisches Geifern" [Thiemich[5])]. Nach Bauer[6]) kann sich gelegentlich eine neurosekretorische Konstitutionsanomalie auch in einer Störung der Speichelsekretion äußern, immerhin ist dieser Fall doch wohl recht selten. Jedenfalls gibt es gar nicht so sehr selten Erwachsene, bei denen während des Schlafens eine kleine

[1]) Heymann: Dissert. St. Petersburg 1904, S. 55.
[2]) Mitscherlich: Rusts Magazin für die gesamte Heilkunde Bd. 38. 1832.
[3]) Zebrowsky: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 110. 1900.
[4]) Sawitsch u. Tichomirow, zitiert nach Babkin: Nichtveröffentlichte Versuche.
[5]) Thiemich: Feers Lehrbuch der Kinderheilkunde. Jena 1919.
[6]) Bauer: Konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. Berlin 1921.

Menge Speichel aus dem Munde abfließt. Dies kommt besonders bei krankhaften Zuständen vor, bei denen auch sonst eine leichte Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems und damit der diesem Nervensystem untergeordneten Drüsen vorliegt. Bei Kranken mit Ulcus ventriculi ist dies z. B. beobachtet worden.

In neuerer Zeit wurde auch bei vielen Fällen von Encephalitis lethargica Speichelfluß beschrieben, der kontinuierlich auch ohne Reiz von der Mundhöhle aus anhielt und sich während des Schlafes fortsetzte. Es wird diese Erscheinung mit Störungen im Corpus striatum in Zusammenhang gebracht, besonders da auch andere Symptome auf Störungen an dieser Stelle hinweisen. In ähnlicher Weise ist wohl die Erscheinung vom Speichelfluß bei der Paralysis agitans zu erklären, da ja auch bei dieser Erkrankung das Corpus striatum beteiligt zu sein scheint. Die Salivation kann schon in ziemlich frühem Stadium zu den quälendsten Erscheinungen der Schüttellähmung gehören.

Auch bei den Erkrankungen der Oblongata, besonders bei Bulbärparalyse, kommt es zu starker Speichelabsonderung. Dieselbe ist nicht etwa dadurch bedingt, daß infolge der Schlingstörung der Speichel nicht weggeschafft werden kann, da ja ohne besonderen Reiz von seiten der Speicheldrüsen kein Sekret geliefert wird. Es handelt sich vielmehr tatsächlich um eine verstärkte Absonderung. Sie ist in ihrem zeitlichen Ablauf und auch hinsichtlich der Menge von der später zu besprechenden paralytischen Sekretion verschieden. Krehl meint, daß es sich vielleicht in diesem Falle um Reizzustände der Drüsenzellen infolge des langsamen Unterganges der Ganglienzellen handelt.

Gelegentlich wird bei Halserkrankungen, sei es einer Angina oder auch Diphtherie, Speichelfluß dadurch vorgetäuscht, daß wegen der Schmerzhaftigkeit das Hinabschlucken des Speichels unterlassen wird. Allerdings hat man doch häufig den Eindruck, daß bei starken Schwellungen oder Absceßbildung im Bereiche der Gaumenbögen oder auch bei Ausbreitung starker diphtherischer Beläge nach der Mundhöhle zu oft eine erhebliche Steigerung der Speichelsekretion eintritt.

Kürzlich hat Feer[1]) ein neues Krankheitsbild beschrieben, das er bei sechs Kindern im zweiten Lebensjahr beobachtet hat und als subchronisch verlaufende Neurose des vegetativen Nervensystems auffaßt. Die Krankheit ist hauptsächlich charakterisiert durch starke Schweißausbrüche, auch bei kühler Temperatur, als deren Folge Miliaria rubra mit Maceration der Epidermis, namentlich an Händen und Füßen, auftreten, nicht selten Urticaria und Dermographie, gleichzeitig ausgesprochene Cyanose der peripheren Teile, Unlust zu Muskelbetätigung, Muskulatur hypotonisch. Außerdem wurde starker Speichelfluß beobachtet. Hierher gehören wohl auch die Fälle von paroxysmalem Speichelfluß, die Weissenberg[2]) in größerer Zahl beobachtet hat.

Sehr häufig kommt es auch in der Schwangerschaft zu Speichelfluß. Eine geringe Vermehrung wird gar nicht selten beobachtet, besonders morgens beim Erwachen. In einzelnen Fällen kommt es aber zu schwerem Ptyalismus. Abgegangene Mengen von 1000 ccm und mehr wurden wiederholt festgestellt. Der Speichel läuft den Kranken fast kontinuierlich aus dem Munde heraus. In der Zusammensetzung weicht er wenig von der üblichen Beschaffenheit ab. Der Speichelfluß setzt im 2., 3. und 4. Monat ein. Selten hält er während der ganzen Schwangerschaft an, ausnahmslos verschwindet er mit Beendigung der Schwangerschaft, spätestens mit den ersten Tagen des Wochenbettes. Ptyalismus kommt sehr häufig kombiniert mit Hyperemesis vor. Während die Ansicht vieler dahin

[1]) Feer: Gesellschaft schweizerischer Pädiater. Sitzung v. 25. Juni 1922. Ref. Klin. Wochenschr. 1922, H. 43.

[2]) Weissenberg: Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 29.

geht, daß es sich auch hier um eine reflektorische, vom Uterus ausgehende Steigerung der Speichelsekretion handelt, vertreten wieder andere die Ansicht, daß die Einwirkung eines Toxins auf die Zentren der Speichelabsonderung vorliegt. Eine ganz interessante Feststellung über diese Salivation während der Schwangerschaft machte Grüner[1]), der bei 44% der Schwangeren eine Gingivitis fand, die ja an sich schon eine erhöhte Salivation bedingt, wie auch schon Zahnschmerzen sekretionssteigernd wirken können. Freund[2]) fand eine solche Gingivitis bei 43% der Graviden. Auch er spricht schließlich die Vermutung aus, daß es sich um eine Toxineinwirkung dabei handeln dürfte. Nach Michel[3]) soll es nicht nur in der Gravidität zu einer solchen Vermehrung der Speichelsekretion kommen, sondern auch während der Stillperiode und bei bestehender Mastitis. Gebigke[4]) untersuchte nach einer neueren Methode die Erregbarkeit der Speichelsekretion bei einer Reihe von Erkrankungen. Als Reiz diente das Bestreichen der Mundschleimhaut mit einem Metallmundspiegel. Der sezernierte Speichel wurde mit dem Wittschen Sauger abgesaugt und gesammelt. Er fand eine besonders erhöhte Sekretion beim Reizversuch, in 3 Fällen von Ulcus ventriculi und in einem Falle von Achylie und Polyarthritis rheumatica. In je einem Falle von Paralyse Morbus coeruleus und Lues cerebrospinalis wurde durch Reiz keine Steigerung erzielt. Bei 2 Tabesfällen und einem Paralysefall fiel der Reizversuch besonders ergiebig aus. In je einem Fall von Urämie, Glomerulonephritis, Icterus simplex, Phthisis pulmonum und Epilepsie. Ferner in einem Fall von Ulcusverdacht mit sehr mattem Allgemeinbefinden und je einem Falle von abgeklungener Appendicitis und Magenneurose wurde spontan gar kein und unter Reizwirkung nur eine sehr geringe Menge Speichel erzielt. Eine allgemein gültige Regel läßt sich nach den Versuchen von Gebigke nicht aufstellen.

Schließlich können auch die Drüsenzellen direkt als Angriffspunkt des Reizes dienen. Chittenden[5]) zeigte, daß alkoholische Getränke jeder Art die Speichelsekretion anregen. Die Wirkung ist eine unmittelbare, von dem Reiz auf den Mundschleim abhängige. Konzentration und Gewöhnung sind von Einfluß auf die Stärke des Ausschlages. Starker Essiggehalt der Speisen ist ebenfalls ein Reiz für die Speichelsekretion, es folgt dann aber eine Periode verminderten Speichelflusses, so daß Trockenheit im Munde und lebhafter Durst entsteht [von Noorden[6])].

Bei der Chloroformnarkose tritt häufig eine erhöhte Speichelsekretion auf, die nach der Feststellung Claude Bernards nur auf lokale Wirkung der Chloroformdämpfe zurückzuführen ist. Der Speichelfluß tritt nämlich nicht auf, wenn Chloroform direkt durch die Trachea zugeführt wird[7]). Bei Ätherrausch ist die Speichelsekretion auch oft gesteigert. Die nach intravenösen Injektionen von Kochsalzlösung gesteigerte Speichelsekretion beruht auf zentraler Erregung [Wertheimer[8])], nicht auf Erregung der Geschmacksnerven durch die von der Mundschleimhaut abgeschiedene Kochsalzlösung.

Die Störung der Speichelsekretion während der Gravidität war übrigens der Anlaß, sich eingehender mit der Frage zu befassen, ob nicht ein Zusammenhang bestehe zwischen den Speicheldrüsen und den Drüsen mit innerer Sekretion. Auf solche Beziehungen weist vor allem die schon Hippokrates bekannte Kom-

[1]) Grüner, zitiert nach Gebigke: Dtsch. Zahnheilk. 1915, H. 34.
[2]) Freund, zitiert nach Gebigke: v. Winkels Handb. d. Geburtsh. 1904.
[3]) Michel, zitiert nach Gebigke: Dtsch. Zahnheilk. 1919, H. 10.
[4]) Gebigke: Dissert. Frankfurt 1921.
[5]) Chittenden: Physiological aspects of the Liquor Problem. Boston and New York 1903.
[6]) v. Noorden u. Salomon: Allgemeine Diätetik. Berlin 1920.
[7]) S. auch Kappler: Deutsche Chirurgie. 20. Lief. 1880.
[8]) Wertheimer u. Battez: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 156, Nr. 16.

bination der epidemischen Parotitis mit Entzündung des Hodens und Nebenhodens hin. Comby[1]) stellte fest, daß unter 696 Erkrankungsfällen von Mumps, welche Soldaten betrafen, 211 an Orchitis erkrankten; das sind etwa 30%. Der rechte Hoden wird etwa doppelt so häufig betroffen wie der linke. Eine doppelseitige Erkrankung findet sich seltener. Merkwürdigerweise tritt die Orchitis nur bei geschlechtsreifen Personen auf. Nur ganz vereinzelte Fälle sind vor dem 10. Lebensjahr beobachtet. Bei Frauen finden sich allerdings sehr viel seltener im Anschluß an die Parotitis entzündliche Prozesse in den Ovarien [Krause[2])]. Abgesehen von den Tränendrüsen können auch Schilddrüse und Thymusdrüse während des Verlaufes anschwellen. Sogar Erscheinungen, die auf eine Erkrankung des Pankreas schließen lassen, sind einige Male beobachtet worden (Krause).

Nach Krause ist die Wechselbeziehung zwischen Parotis und Ovarien auch durch die mehrfach beobachtete Tatsache erhärtet, daß nach Ovariotomien manche Frauen Schwellungen der Speicheldrüse aufweisen. Hammett[3]) erzielte durch Entfernung der Nebenschilddrüse bei albinotischen Ratten regelmäßig eine Vergrößerung der submaxillaren Speicheldrüsen. Wurde Nebenschilddrüse und Schilddrüse entfernt, so trat der Erfolg nicht ein. Bauer[4]) macht gelegentlich der Besprechung der konstitutionellen Hyperplasie der Parotis auf eine Reihe diesbezüglicher Tatsachen aufmerksam. Er weist auf einen selbst beobachteten Fall von Zusammentreffen der Parotishypertrophie mit einem linksseitigen Hodentumor hin, das er nach den sonst vorliegenden Beobachtungen nicht als zufällig betrachtet. In einem zweiten Fall „konnte aus dem bloßen Aspekt der auffallenden Parotisschwellung eine Hypoplasie des Genitales erschlossen werden". Bauer führt dann noch einen von Baumstark[5]) beschriebenen Fall einer 27jährigen Frau mit Myxödem an, „bei welcher unmittelbar nach Implantation einer Schilddrüse in die Tibia eine doppelseitige Schwellung der Speicheldrüsen aufgetreten war". Ganz besonders Mohr[6]) betont in seinen Untersuchungen über die konstitutionelle Fettsucht die Beziehungen zwischen Speicheldrüsen und Blutdrüsensystem. Schon früher war von Sprinzels[7]) auf die häufige Beobachtung der konstitutionellen Hyperplasie der Parotiden bei Fällen männlicher Fettsucht hingewiesen worden. Mohr untersuchte nun 26 Fälle von Fettleibigkeit, die die Altersstufen der ersten 3 bis $3^1/_2$ Dezennien umfaßte, auf Symptome, die auf Störungen der inneren Sekretion hinweisen. In 16 Fällen wich die Schilddrüse sicher von der Norm ab, in 8 Fällen ergab „die sehr starke Dämpfung auf dem Manubrium bzw. ein palpatorischer Befund noch hinter dem Sternum oder der Röntgenbefund die Anwesenheit der Thymus". In 2 Fällen konnten Hypophysenveränderungen röntgenologisch nachgewiesen werden. Genitalstörungen waren in 6 Fällen vorhanden, in einem Fall bestand Hypergenitalismus gleichzeitig mit Hyperplasie des Thymus, welcher die Trachea stenosierte. In 14 Fällen waren nun symmetrische Schwellungen sämtlicher Speicheldrüsen vorhanden. Wir werden also hier ganz besonders eindringlich auf die Beziehungen der Speicheldrüsen zu Störungen im Blutdrüsensystem hingewiesen.

Zur Klärung der Frage der inkretorischen Tätigkeit der Speicheldrüsen versuchte Goljanitzki[8]), diese Drüsen bei Kaninchen operativ zu beeinflussen.

[1]) Comby: Les oreillons. Paris 1893.
[2]) Krause: Mohr-Stæhelins Handbuch. Bd. I. Berlin 1911.
[3]) Hammett: Americ. journ. of anat. Bd. 31, Nr. 2. 1922.
[4]) Bauer: Konstitution. Disposition zu inneren Krankheiten. S. 409. Berlin 1921.
[5]) Baumstark, zitiert nach Bauer: Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 26.
[6]) Mohr: Verhandl. d. 31. Kongr. f. inn. Med. 1914.
[7]) Sprinzels, zitiert nach Bauer: Wien. klin. Wochenschr. 1912, S. 1901.
[8]) Goljanitzki: Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 130, H. 4.

Nach einseitiger Unterbindung des Ausführungsganges der Drüse trat zunächst eine ödematöse Durchtränkung des Gewebes auf, dann eine Infiltration mit lymphoiden Zellen und einzelne nekrotische Herde. Es trat eine Verkleinerung der Epithelzellen ein, und an der Membrana propria zeigten sich deutlich große rundliche, schwach gefärbte Zellen mit umfangreichem, schwach konturiertem Kern. Aber auch auf der entgegengesetzten „gesunden" Seite waren in allen Fällen erhebliche pathologische Veränderungen bis zu nekrotischen Herden festzustellen, während die interstitiellen Zellen mehr in den Vordergrund traten. Ähnliche Veränderungen traten beiderseits nach einseitiger Unterbindung der Blutgefäße auf. Doppelseitige Gefäßunterbindung sowie Exstirpation der Parotis und Submaxillaris beiderseits führte zu Krämpfen, Abmagerung, Auftreten von Zucker im Harn und Tod innerhalb höchstens 11 Tagen. Bei Transplantation in die Bauchhöhle bleibt die Drüse ziemlich gut erhalten, und die Tiere vertragen die Entfernung aller vier Drüsen. Goljanitzki betrachtet die oben erwähnten Zellen an der Membrana propria als inkretorische Zellen.

In 10 Fällen beobachtete Mohr gleichzeitig mit der Speicheldrüsenschwellung eine symmetrische Vergrößerung der Tränendrüsen, also einen Symptomenkomplex, der auch als Mikuliczsches Syndrom bezeichnet wird. Mohr macht besonders auf das Vorkommen dieses Syndroms im Rahmen innersekretorischer Störungen aufmerksam. Er vertritt die Ansicht, daß diese Speicheldrüsenhyperplasie in der Mehrzahl der Fälle in den Status lymphaticus hineingehört. Hierfür spricht auch das gelegentliche Zusammenauftreten des Mikuliczschen mit dem Stillschen Syndrom, das durch die Kombination einer progressiven Polyarthritis mit multiplen Lymphdrüsenschwellungen und Milztumor gekennzeichnet ist. Bauer weist auf die Variabilität des Mikuliczschen Syndroms hin, das sich gleichfalls mit Lymphdrüsen- und Milzschwellung kombinieren kann und meist einen Status lymphaticus bzw. thymicolymphaticus zur Grundlage hat. Hierzu paßt auch die Feststellung Nägelis[1]), daß sich unter dem Bilde des Morbus Mikulicz nicht „selten sehr chronische Lymphocytomatosen, besonders oft aleukämische Lymphadenosen verbergen". Eine myeloische Mikuliczsche Affektion gibt es nach Nägelis Erfahrung nicht, was in diesem Zusammenhang wichtig erscheint. Übrigens wurde von anderer Seite [Laffoley[2])] auch auf Beziehungen der einfachen Parotishypertrophie zu einem anderen Konstitutionstyp, nämlich zur arthritischen Veranlagung bei Asthmatikern, Nephritikern und Rheumatikern hingewiesen, auch an Zusammenhänge mit der Arteriosklerose gedacht.

Daß es zu einer Verminderung, ja zu einem völligen Versiegen der Speichelsekretion kommen kann im Zusammenhang mit einer allgemeinen Flüssigkeitsverarmung des Körpers, ist verständlich. Das infolge starken Flüssigkeitsverlustes beim Schwitzen auftretende Durstgefühl gehört wohl noch in den Bereich der physiologischen Funktion. Das Gefühl der Verminderung des Mundspeichels in der Form des klebrigen und pappigen Geschmackes bei starkem Schweißverlust und starker Wasserverdunstung durch die Lunge ist wohl jedem bekannt. Auch nach starken Blutverlusten tritt bekanntlich dies Trockenheitsgefühl im Munde auf, indem der Körper sozusagen instinktiv nach einem Ersatz der verlorenen Flüssigkeitsmenge verlangt. Eine solche Herabsetzung der Speichelsekretion ja gelegentlich ein völliges Versiegen, finden wir dann auch, wenn an anderen Körperstellen reichlich wässerige Ausleerungen stattfinden, so bei Cholera und profusen Durchfällen aus anderer Ursache wie Ruhr, Vergiftungen usw., aber auch bei der gesteigerten Urinsekretion, wie wir sie besonders bei Diabetes, bei entzündlichen Reizungen der abführenden Harnwege sowie bei Konzentrations-

[1]) Nägeli: Blutkrankheiten. Berlin u. Leipzig 1919.
[2]) Laffoley, zitiert nach Bauer: Thèse de Paris 1894.

unfähigkeit der Niere, besonders bei Schrumpfniere, finden. Zu einem ähnlichen Krankheitsbild und damit zu einer Verminderung der Speichelsekretion wie bei diesen hypostenurischen Nierenkranken kommt es öfters bei Kranken mit Prostatahypertrophie mit stärkerer Harnretention in der Blase [Veil, von Monakow und Mayer[1])].

Bei Neigung zur Oedembildung, so besonders bei schwerer Kreislaufdekompensation, wo geradezu die Gewebe alle Flüssigkeit in sich aufsaugen, findet sich meist eine erhebliche Herabsetzung der Speichelsekretion, verbunden mit oft quälendem Durst, der wohl auch der Anlaß gewesen ist, diese Krankheit volkstümlich direkt als Wassersucht zu bezeichnen. Bekannt ist ja auch das starke Durstgefühl, das fast immer bei der Zuckerkrankheit beobachtet wird. Diese Erscheinung ist wohl dadurch zu erklären, daß infolge der gesteigerten Urinausscheidung eine Flüssigkeitsverarmung des Körpers und damit auch eine Verminderung des Speichels, verbunden mit Trockenheit im Munde, auftritt. In schweren Fällen von Zuckerharnruhr finden wir diese Neigung zur Trockenheit im Munde meist sogar trotz starken Wassertrinkens. Der Speichel ist spärlich und soll arm an Fermenten sein. Ausnahmen kommen vor. Ja, gelegentlich kann bei Zuckerkranken sogar höchst lästiger Ptyalismus auftreten[2]). Zu einem fast völligen Versiegen der Speichelabsonderung und damit zu quälenden, ja lebensbedrohlichen Durstzuständen kommt es bei Kranken mit Diabetes insipidus, denen auch nur für Stunden jede Flüssigkeitsaufnahme verweigert wird.

Quälender Durst tritt häufig auch bei Patienten auf, bei denen der Abfluß aufgenommener Flüssigkeit vom Magen nach dem Darm, besonders nach dem Dickdarm hin, als dem wichtigsten Ort für Flüssigkeitsresorption, behindert ist, so bei Pylorusstenosen mit Magendilatation, sei es auf Grund einer Krebsgeschwulst oder einer Narbenstenose oder bei Stenosierung höherer oder tieferer Dünndarmabschnitte mit mehr oder minder bedrohlichen Ileuserscheinungen. Neigung zu Trockenheit im Mund finden wir aber auch bei sog. Reichmannschem Magensaftfluß, bei dem sich oft innerhalb kurzer Zeit gewaltige Flüssigkeitsmengen im Magen ansammeln, die dann eruptionsartig durch den Mund nach außen befördert werden. Es liegt in einem solchen Falle bekanntlich fast immer ein Ulcus duodeni vor.

Verminderung der Speichelabsonderung finden wir dann noch bei allen Zuständen extremster Abzehrung, so bei der Carcinomkachexie, bei der Paralyse im letzten Stadium, bei kachektischen Lungenkranken, im Endstadium vieler Kranker mit progressiven Muskelleiden.

Eine verminderte Speichelabsonderung ist übrigens auch bei hohen Fieberzuständen festzustellen, bei einigen Infektionskrankheiten, wie Typhus und Pneumonie, ist sie durch genaue Untersuchung nachgewiesen worden (Mosler).

Gerhardt[3]) erwähnt den sog. Aptyalismus, einen Zustand, der mit Verminderung oder völligem Versiegen der Speichelsekretion einhergeht und bisweilen spontan oder nach nervösem Schock oder nach akuten Entzündungen im Gebiet der Mundhöhle auftritt. Hutchinson und Hadden[4]) beschreiben diese Affektion bei älteren Frauen. Die Xerostomie, wie sie diese Krankheit nennen, ist durch ein langsames Versiegen der Speichelsekretion gekennzeichnet. Die Zunge wird infolge der Trockenheit rissig, es tritt eine Erschwerung des Sprechens und Schluckens ein. Die Erkrankung wurde bei Frauen nach krankhaften Ver-

[1]) v. Monakow u. Mayer: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 128. — Veil: Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. 102.

[2]) v. Noorden: Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung.

[3]) Gerhardt: Merings Handbuch der inneren Medizin.

[4]) Hutchinson u. Hadden, zitiert nach Cohn: Kursus der Zahnheilkunde. Berlin 1911.

änderungen der Geschlechtsorgane und im Klimakterium beobachtet. Bei der Xerostomie macht die Caries der Zähne sehr schnelle Fortschritte, so daß es in kurzer Zeit zu Zerstörungen des Gebisses kommt. Ähnliche Zustände, wenn auch nur vorübergehender Art, finden wir gar nicht selten im Anschluß an Bauchoperationen oder nach Strumektomie auftreten.

Bei Facialislähmungen, die mit einer Läsion der Chorda einhergehen, sehen wir häufig eine Abnahme der Speichelsekretion. Umgekehrt wird eine vermehrte Absonderung der Mundflüssigkeit nicht selten beobachtet, wenn die sekretorischen Nerven selbst durch krankhafte Prozesse gereizt werden. So kommt es häufig zu Ptyalismus bei Reizung der Chorda durch krankhafte Prozesse im Mittelohr. Dagegen scheint der bei Apoplexie oft vorhandene Speichelfluß mit zentralen Schädigungen zusammenzuhängen.

Tritt eine erhebliche Atmungsbehinderung eines Tieres ein, oder droht sogar Erstickung, so beginnen die Speicheldrüsen Speichel abzusondern. Der Beginn dieser Absonderung fällt im allgemeinen mit krampfhafter Kontraktion der Körpermuskulatur zusammen. Es scheint also, als ob die sekretorische Drüsentätigkeit erst bei einer bestimmten Anhäufung von Kohlensäure im Blut beginnt. Wird der zentrale Sekretionsnerv durchschnitten, so vermindert sich die ziemlich ergiebige dispnöetische Sekretion erheblich. Sie kommt, wie Luchsinger[1]) zeigte, durch einen von der Kohlensäure auf das Speichelsekretionszentrum ausgeübten Reiz zustande. Wird die Mundschleimhaut anästhesiert, so wird die dispnöetische Sekretion schwächer, ja sie kann bei hochgradiger Anästhesie sogar ganz ausbleiben (Langley).

Untersuchungen Heidenhains[2]) ergaben, daß bei Atmungsbehinderung aus der Unterkieferdrüse des Hundes ein an organischen Substanzen reicher Speichel ausgeschieden wird. Wird während der Dispnoe die Chorda gereizt, so wird, wenn die Atmungsbehinderung nur kurze Zeit dauert, die Menge des zur Absonderung gelangenden Speichels vermindert. Dagegen steigt der Gehalt an Salzen und auch der an organischen Substanzen. Wird die Atmungsbehinderung wiederholt, so wird bei gleichzeitiger Chordareizung eine Zunahme sowohl des Gehalts an Salzen als auch organischen Substanzen im Speichel erzielt.

Die Hunde besitzen bekanntlich keine Schweißdrüsen. Dafür übernehmen die Speicheldrüsen die entsprechende Aufgabe bei der Wärmeregulation. Der Mechanismus ist im allgemeinen der, daß das Tier aus dem weitgeöffneten Mund seine rote, mit Blut völlig angefüllte Zunge, heraushängen läßt, wobei ständig ein dünnflüssiger, wässeriger Speichel abgesondert wird. Infolge des beschleunigten Atmungstempos verdunstet der Speichel an der Oberfläche der Zunge in ziemlicher Menge, wodurch eine Abkühlung durch Verdunstungskälte entsteht. Nach Parfenow[3]) ist der dabei abgesonderte Speichel sehr arm an Salzen und organischen Substanzen. Bei der Auslösung der Sekretion spielt nach Babkin die Erhöhung der Körpertemperatur des Tieres keine Rolle, da sich die Temperatur im Laufe des ganzen Versuches nicht ändert. Die eigentliche Ursache der Sekretion ist nicht aufgeklärt.

Ein besonderes Interesse erfordert die nach Durchschneidung des cerebralen sekretorischen Nervs beobachtete Sekretion, die von Cl. Bernard[4]) als paralytische Sekretion bezeichnet wurde. Diese Sekretion setzt bereits nach 24 Stunden langsam, doch ununterbrochen ein, indem ein dünnflüssiges Sekret

[1]) Luchsinger, zitiert nach Babkin: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 14, S. 389.
[2]) Heidenhain, zitiert nach Babkin: Hermanns Handb. d. Physiol. Bd. V. 1883.
[3]) Parfenow, zitiert nach Babkin: Verhandl. d. Ges. russ. Ärzte zu St. Petersburg 1905—1906.
[4]) Bernard, Cl., zitiert nach Babkin: Journ. de l'anat. et de physiol. Bd. 1. 1864.

abgesondert wird. „Diese Absonderung erreicht, indem sie nach und nach ansteigt, ihren größten Umfang am 7.—8. Tage (im Verlauf von 20—22 Minuten gelangt aus der in den Ductus Whartonianus eingeführten Kanüle ein Tropfen Speichel zur Ausscheidung). Von der 3. Woche an verlangsamt sie sich und kommt nach 5—6 Wochen zum Stillstand. Irgendwelche in die Mundhöhle eingeführten Erreger der Speichelabsonderung beschleunigen diese Sekretion nicht. Im Laufe der Zeit nimmt die Drüse an Umfang ab, bekommt eine gelbe Färbung und sieht wachsartig aus." (Babkin.)

Ob das Aussehen der Zellen auf Tätigkeit oder Ruhezustand schließen läßt, ist strittig. Im allgemeinen läßt das histologische Bild einer ausgeruhten Speicheldrüse sowohl in den Schleimzellen, wie in dem der eigentlichen Eiweißdrüsen, Körnchen erkennen, die im Laufe der Sekretion allmählich verschwinden. Bei den Versuchen über die paralytische Sekretion wurden von den verschiedenen Untersuchern in dieser Richtung widersprechende Befunde erhoben. Wie Bradford[1]) zeigte, wird bei Durchschneidung des cerebralen sekretorischen Nervs der Ohrspeicheldrüse eine analoge Erscheinung nicht beobachtet. Langley nimmt an, daß unter der Einwirkung der Durchschneidung und Degeneration der präganglionären Fasren die peripheren Nervenzellen der Drüse in den Zustand einer erhöhten Erregbarkeit kommen. Sie entsenden, wenn auch schwache, so doch ununterbrochene Impulse zu den Drüsenelementen. Nach Babkin spricht die auffallende Zunahme der Speichelabsonderung aus der Drüse unter der Einwirkung von Pilocarpin selbst in späteren Stadien der paralytischen Sekretion und das normale Aussehen der Nervenzellen in der Unterkieferdrüse der Katze nach Verlauf von 6 Wochen seit Durchschneidung der Chorda tympani in hohem Maße zugunsten dieser Annahme.

Owsjanizki[2]) untersuchte die Tätigkeit der aus dem Organismus herausgeschnittenen Unterkieferdrüse des Hundes. Er konnte eine spontane Sekretion derselben bei Durchblutung der Gefäße einer solchen Drüse mit defibriniertem Blute beobachten. Er betrachtet diese Absonderung als paralytische Sekretion und sucht sie in Einklang mit Bradford[1]) durch die Abtrennung des Hemmungszentrums der Speicheldrüse zu erklären. Dieser nimmt nämlich an, daß die peripheren Nervenzellen der Speicheldrüsen mit dem Zentralnervensystem durch zwei Arten von Fasern verbunden sind, die er als anabolische und katabolische bezeichnet. Die anabolischen Fasern hemmen die Tätigkeit des lokalen Zentrums und verlaufen in den cerebralen Nerven. Die katabolischen dagegen steigern diese Tätigkeit. Sie verlaufen sowohl in den cerebralen Nerven als auch im Sympathicus. Die paralytische Sekretion kommt danach dadurch zustande, daß die von den anabolischen Fasern ausgehende Hemmung wegfällt. Nach Babkin sind folgende Tatsachen mit Bestimmtheit festgestellt: „Die Unterkieferdrüse gelangt in den Zustand paralytischer Sekretion, unabhängig davon, wo der cerebrale sekretorische Nerv durchgeschnitten ist, unterhalb des Ganglion submaxillare (Äste der Chorda tympani) oberhalb desselben (Nervus lingualis vom V. Paar), oder die Chorda tympani selbst in der Paukenhöhle. Folglich liegt die Ursache der paralytischen Sekretion in der Durchschneidung des sekretorischen Nervs, aber nicht in der lokalen Reizung der Drüse infolge der Operation, wie man dies annehmen könnte (Heidenhain)." Infolge der Durchschneidung beginnt das periphere Ende der Chorda tympani zu degenerieren. Bereits nach Ablauf von 3—5 Tagen nach der Durchtrennung ruft eine Reizung des durchschnittenen Nervenendes mittels Induktionsstromes sowohl bei der

[1]) Bradford: Journ. of physiol. Bd. 9. 1888.
[2]) Owsjanizki, zitiert nach Babkin: Dissert. St. Petersburg 1891.

Katze, als auch beim Hunde eine Speichelabsonderung aus der Unterkieferdrüse nicht mehr hervor (Langley, Bradford).

Die Sekretion der paralytischen Drüse wird durch Sympathicusreizung erhöht. Beim Hunde wird allerdings auf diese Reizung hin die paralytische Absonderung für längere Zeit gehemmt, wie Langley meint, aber nur infolge der Verstopfung des Ganges durch dickflüssigen Speichel. Anders ist es bei der Katze, deren sympathischer Speichel dünnflüssig ist. Die Durchschneidung des Sympathicus am Halse sowie die Entfernung des Ganglion cervicale superius sympathici hat nach Heidenhain auf den Verlauf der paralytischen Sekretion beim Hunde keinen Einfluß. Eine ähnliche Feststellung machte Langley bei der Katze, allerdings nur in den späteren Stadien der paralytischen Sekretion. In den ersten Tagen wurde dieselbe durch eine Durchschneidung des Sympathicus abgeschwächt oder gar zum Stillstand gebracht. Langley kommt infolgedessen zu dem Schluß, daß in der ersten Zeit die Impulse für die paralytische Sekretion aus dem Zentralnervensystem durch die sekretorischen Fasern des Sympathicus vermittelt werden, während in den späteren Stadien sie irgendwo in den peripheren Teilen des nervösen Drüsenapparates zur Entstehung gelangen.

Über den Vorgang der Erholung der Unterkieferspeicheldrüse machten Anrep und Khan[1]) eine Reihe wichtiger Feststellungen. Sie erzielten eine Erschöpfung der Unterkieferspeicheldrüsen, indem sie einen Hund mit Speichel- und Magenfistel mehrere Stunden hindurch fütterten. Die Erholung einer erschöpften Drüse geht nur sehr langsam vor sich. Im allgemeinen vergehen drei Tage, bevor die Drüse nach länger dauernder Speichelsekretion vollkommen erholt ist. Die Dauer der Erholung wird durch Lähmung der sekretorischen Fasern der Chorda tympani durch Atropin nicht beeinflußt. Sie wird aber durch Herausschneiden des oberen Halsganglions des Sympathicus beschleunigt.

Über die Beziehungen des Sympathicus zur Speichelsekretion hat Maevsky[2]) in neuerer Zeit einige interessante Feststellungen an Hunden gemacht. Nach Durchschneidung des Nervus lingualis und der Chorda tympani hört der reflektorische Speichelfluß der beiden gemischten Drüsen nach Fütterung mit Fleisch und Biskuitmehl auf. Wird aber dann Pilocarpin gegeben und gewartet, bis der Pilocrapinspeichelfluß nachläßt, so tritt nach Fütterung mit Fleisch und Biskuitmehl wieder Speichelfluß auf. Derselbe kommt dadurch zustande, daß vom Munde reflektorisch über das Speichelsekretionszentrum Innervationsimpulse über den Sympathicus zu den Speicheldrüsen gelangen können. Wird der Sympathicus dann noch durchschnitten, so hört die Speichelsekretion auf. Maevsky nimmt an, daß unter gewöhnlichen Bedingungen die sympathische Innervation gegen die parasympathische zurücktritt und mit den üblichen Methoden überhaupt nicht nachweisbar ist. Die Möglichkeit, unter besonderen Versuchsbedingungen eine reflektorische Speichelabsonderung auch bei durchschnittener Chorda tympani, d. h. durch Vermittlung des Sympathicus, zu erhalten, ist auch schon Babkin bekannt. Unter gewöhnlichen Versuchsbedingungen übt der Sympathicus einen Einfluß nur auf die Zusammensetzung, nicht auf die Menge des Speichels aus.

Ostrogorski[3]) beobachtete eine reflektorische Speichelsekretion bei Pilocarpininjektion und Reizung des zentralen Endes des Nerv. ischiadicus auch im Falle der Durchschneidung der Chorda und des Sympathicus. Auf Grund dieser Feststellung vermutet er nun das Vorhandensein eines dritten sekretorischen Nerven, dessen anatomischer Nachweis aber bisher nicht gelungen ist.

[1]) Anrep u. Khan: Journ. of physiol. Bd. 58, Nr. 4/5.
[2]) Maevsky: Journ. of physiol. Bd. 57, Nr. 5.
[3]) Ostrogorski: Dissert. St. Petersburg 1894.

Nach Baschmakoff[1]) versuchten Florowski-Babkin eine Erklärung dadurch zu geben, daß durch die Ischiadicusreizung eine reflektrosiche Adrenalinabsonderung verursacht werde, durch die eine Verstärkung des Pilocarpinspeichelflusses bewirkt werde. Die Speichelabsonderung bleibt nämlich aus, wenn die Nebennierenvenen unterbunden werden. Baschmakoff wies nun nach, daß die Pilocarpininjektion in das Blut nicht in hinreichendem Maße die Nebennierentätigkeit anregt. Das Pilocarpin setzt tatsächlich die Speicheldrüse selbst in einen Zustand höherer Erregbarkeit, so daß dann das auf die Ischiadicusreizung abgesonderte Adrenalin eine stärkere Speichelsekretion bewirkt. Man erreicht nämlich denselben Erfolg, wenn man die Erregbarkeitssteigerung nicht durch Pilocarpin, sondern durch intermittierende Chordareizung herbeiführt.

Schwer erklärlich ist die Erscheinung der sog. antiparalytischen oder auch antilytischen Sekretion. Heidenhain[2]) machte nämlich folgende Beobachtung: Er durchschnitt beim Hunde die Chorda tympani auf der einen Seite, darauf kam es zu einer paralytischen Sekretion der gleichen Seite. Aber auch die Unterkieferdrüse der entgegengesetzten Seite begann zu sezernieren. Die Sekretion hörte aber auch nicht auf, wenn die Nerven einer solchen in Tätigkeit befindlichen Drüse durchschnitten wurden. Langley, der dieselbe Beobachtung bei der Katze machte, hält die antilytische Sekretion nur für eine vorübergehende Erscheinung. Er nimmt an, daß das Speichelsekretionszentrum in einen Zustand erhöhter Erregbarkeit versetzt werde, und zwar durch Impulse, die von den durchschnittenen Fasern der Chorda tympani herkommen. Das Speichelsekretionszentrum spricht infolgedessen leichter an auf den CO_2-Gehalt des normalen Blutes. Dyspnöe bringt eine größere Gesamtwirkung hervor als beim normalen Tier, obwohl die antilytische Sekretion durch sie weniger gesteigert wird als die paralytische. Zum Stillstand gebracht wird die antilytische Absonderung durch Apnöe, Chloroform und durch eine Durchtrennung des Sympathicus. Durchschneidung der Chorda bewirkt eine Verminderung der Sekretion. Die Feststellungen Langleys und Heidenhains stehen also bezüglich der Wirkung der Durchschneidung der zentrifugalen Nerven in einem gewissen Gegensatz.

In den Ausführungsgängen der Speicheldrüsen kommt es gelegentlich zu Konkrementbildungen, in den Speicheldrüsen selbst ist das seltener der Fall. Am häufigsten finden sich solche Speichelsteine (Sialolithe) im Ductus submaxillaris. Auf Grund der Zusammenstellung von Czygan, Buchwald und Wenzel berechnet Küttner[3]), daß 61,4% aller Speichelsteine auf den Whartonschen Gang und die Submaxillaris, 20,4% auf Parotis und Ductus Stenonis und 18,2% auf die Sublinqualis und deren Ausführungsgänge kommen. Nach der Untersuchung von Heineke an 180 Fällen der Literatur kommen sogar 82,22% auf die Submaxillaris, auf die Parotis und den Ductus Stenonis 12,78%, auf die Sublingualis und ihre Gänge 5%. Speichelsteine kommen bei Männern häufiger vor als bei Frauen. Gelegentlich kommen mehrere Steine gleichzeitig vor, dafür sind sie dann aber auch um so kleiner, meistens aber ist nur ein Stein vorhanden. Die größten Steine finden sich in der Drüse selbst, die Steine in den Ausführungsgängen sind meist kleiner. Es kommen gelegentlich Steine bis zu 20 g vor. Ganz vereinzelte Steine von Hühnereigröße sind in der Literatur beschrieben.

Auch die Form der Steine wird offenbar von der Lage beeinflußt. In den Ausführungsgängen haben sie meist eine länglich-zylindrische Gestalt. Runde oder ganz unregelmäßig gebildete Steine liegen meist in der Drüse selbst. Die

[1]) Baschmakoff: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 200.

[2]) Heidenhain, zitiert nach Babkin: Studien des physiologischen Instituts zu Breslau, 1868.

[3]) Küttner: Handbuch der praktischen Chirurgie. Bd. I. Stuttgart 1921.

Steine, besonders die der Ausführungsgänge, weisen oft an der Außenseite Rinnen auf, die gerade oder in Krümmungen verlaufen können. Diese Rinnen zeigen den Weg an, auf dem der Speichel längs des Steines nach außen läuft. Auch Kanäle, die durch den Stein selbst hindurchlaufen, sind schon beschrieben worden. Auch hinsichtlich der Konsistenz sind die Steine sehr verschieden. Während manche an der Oberfläche so hart sind, daß man sie nicht mit dem Fingernagel ritzen kann, lassen sich andere zwischen den Fingern zerdrücken. An der Oberfläche sind die Steine meist ziemlich rauh und höckerig. Die Farbe ist grauweiß oder gelblich.

Wie die Konkremente anderer Drüsen, bestehen die Speichelsteine aus einem organischen Gerüst und aus anorganischen Salzen. Es wird hauptsächlich phosphorsaurer, außerdem kohlensaurer Kalk gefunden. Rhodankalium konnte nie nachgewiesen werden. Werden die anorganischen Salze durch Säuren entfernt, so sind im Rest hauptsächlich Bakterien und Speichelkörperchen zu finden. Über die Chemie der Entstehung solcher Konkremente in den Organsekreten hat sich ja in den letzten Jahren eine ausgedehnte Diskussion entwickelt. Jedenfalls spricht das „organische Gerüst" der Speichelsteine dafür, daß entzündliche Vorgänge dabei eine Rolle spielen.

Hierfür sprechen aber auch die Ergebnisse anderer Untersuchungen. So kommen Del Fabbro[1]) und Kroiss[1]) zu dem Schluß, daß die Entzündung der Drüse nicht vom Stein hervorgerufen wird, sondern die Ursache der Steinbildung ist. Jedenfalls gelingt es nicht, durch aseptische Unterbindung der Ausführungsgänge eine Steinbildung auszulösen. Ob Strahlenpilzinfektion wirklich eine so bedeutsame Rolle bei der Entstehung der Konkremente spielt, wie Söderlund[2]) annimmt, ist noch fraglich.

Durch die Speichelsteine wird natürlich die Umgebung in der Drüse oder die Schleimhaut des Ausführungsganges entzündlich gereizt, so daß es zu örtlicher Geschwürsbildung und zu eitriger Absonderung kommt. Schließlich kommt es dann öfters zu Absceßbildung mit Durchbruch in die Umgebung. Der Stein wird dann häufig nach außen abgestoßen, oder es kommt auch zur Entstehung einer Speichelfistel. Hat der Stein seinen Sitz in der Drüse selbst, so können die Veränderungen im Gewebe — Vergrößerung, Verhärtung, Verwachsungen mit der Umgebung — einen bösartigen Tumor vortäuschen.

Es kommt gelegentlich vor, daß ein Speichelstein im Ausführungsgang der Drüse nur intermittierend den Speichelabfluß behindert, und zwar geschieht das unter den Erscheinungen der „coliques salivaires", wie die Franzosen sagen. Während der Mahlzeit, oder wenn aus irgendeinem Grund eine stärkere Speichelsekretion einsetzt, treten plötzlich heftige Schmerzen auf, es entsteht eine plötzliche Speichelstauung hinter dem Stein, der Ausführungsgang und die Speicheldrüse schwellen immer mehr an, bis endlich der gesteigerte Innendruck eine Überwindung des Hindernisses bewirkt. Es setzt dann meist eine reichliche Sekretion von Speichel oder auch Eiter aus dem Ausführungsgang der Drüse ein, Schwellung und Schmerzen gehen allmählich wieder zurück. Sonst machen die Steine mehr chronische, weniger stürmische Beschwerden. Ja, es können oft Steine lange Zeit vorhanden sein, ohne erhebliche Beschwerden zu verursachen. Am unangenehmsten sind die Konkremente des Whartonschen Ganges, die auch zugleich die häufigsten sind. Dagegen machen sich oft Steine in einem der Ductus sublinguales minores auffallend wenig bemerkbar, da in diesem Falle wegen der zahlreichen anderen freien Ausgänge eine Speichelstauung nicht auftritt.

[1]) Del Fabbro, zitiert nach Küttner: Gazz. d. ospedali e d. clin. 1904, Nr. 82. — Kroiss, zitiert nach Küttner: Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. 47. 1905.

[2]) Söderlund, zitiert nach Küttner: Zentralbl. f. Chir. 1919, Nr. 46.

Pathologische Physiologie des Magensaftes und des Magenchemismus.

Von

Gerhardt Katsch

Frankfurt a. M.

Mit 12 Abbildungen.

Zusammenfassende Darstellungen.

Babkin: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. Berlin: Julius Springer 1914. — v. Bergmann u. Katsch: Die Erkrankungen des Magens. Bd. III, 1. Teil des Handbuches der Inneren Medizin von v. Bergmann u. Staehelin. 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1926. — Boas: Diagnostik und Therapie der Magenkrankheiten. 8. u. 9. Aufl. Leipzig: Georg Thieme 1925. — London: Physiologische und pathologische Chymologie. Leipzig: Akademische Verlagsanstalt 1913. — Pawlow: Die Arbeitder Verdauungsdrüsen. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1898.

1. Grundlegende Betrachtungen über veränderte Tätigkeit der Magenschleimhaut und veränderte Magentätigkeit.

Es ist seit sehr langer Zeit üblich, die Magenfunktionen und ihre Störungen zu ordnen nach den 3 Schlagworten: Motilität, Sekretion, Sensibilität. Auch die Herausgeber dieses Handbuches haben diese herkömmliche Einteilung zugrunde gelegt. (Allerdings wird die Sensibilität nicht hier als gesondertes Kapitel, sondern gemeinsam mit der Sensibilität der Eingeweide im allgemeinen besprochen.)

Daß es zweckmäßig sei, so zu ordnen, soll keineswegs von Grund aus bezweifelt werden. Aber ich bestreite, daß es gut ist, *nur* so zu ordnen. Erbteil einer Zeit, in der das Primat der Stukturbetrachtung sich auch bei der Funktionsbetrachtung auswirkte. Erbteil einer Zeit, die fast nur analysierte, wenig für eine zusammenordnende Betrachtungsweise übrig hatte; und noch weniger für eine synoptische Betrachtungsweise: für das naivere Überschauen der wirklichen, unzerpflückten oder nur wenig zerpflückten Tatbestände und Vorgänge. Praktisch freilich sind gerade die Kliniker nie reine Analytiker gewesen, auch wenn sie allzu ausschließlich danach strebten oder vorgaben, es zu sein.

Wohl ist es nützlich, die Funktionen des Magenmuskels einerseits und anderseits die Tätigkeit der Magenschleimhaut zu studieren — und deren Störungen. Aber die Funktionen des Magens sind nicht: sich zu bewegen und Saft zu bilden. Sie müssen in Beziehung gesetzt werden zu ihrer Aufgabe. Wir sehen die Funktionen des Magens darin, die Speisen aufzunehmen, eine Zeitlang festzuhalten, sie chemisch und physikalisch zu verändern und dann im rechten Rhythmus weiter

zu befördern, wie das dem naiven Betrachter natürlich ist. An diesen wiederum ineinandergreifenden Aufgaben ist die Tätigkeit der Muskelhaut und der Schleimhaut beteiligt. Ohne gewisse motorische Leistungen ist die Veränderung der Speisen im Magen nicht möglich. Bei der Austreibung spielen die Verflüssigungsvorgänge und die Ergießung salzsauren Wassers in den Magen eine große Rolle. Steuernd greift vom Dünndarm der Säurereflex in den Austreibungsvorgang ein (auch wenn dieser Säurereflex nur eine Hilfsregulation ist, nicht wie man glaubte, wichtigster Bestimmer des Austreibungsrhythmus).

Die Ergießung salzsauren Wassers gehört meines Erachtens zum normalen Austreibungsvorgang des Magens: — eine Auffassung, die sofort die (klinisch gut zu stützende) Folgerung ergibt, daß Austreibungshindernisse als Reaktion nicht nur Bewegungssteigerungen, sondern Saftfluß, ja Sekretionsparoxysmen (Reichmannsches Syndrom) hervorrufen können. Dieselbe Auffassung macht verständlich, daß in gewissen Stadien der Achylia gastrica die Magenaustreibung nicht beschleunigt erfolgt, wie viele fast als Regel annehmen, sondern verlangsamt. Ich habe Beispiele in Band III des Handbuches der Inneren Medizin von von Bergmann und Staehelin erwähnt.

Hinwiederum ist die physikalisch-chemische Aufbereitung, Verflüssigung, Spaltung des Mageninhaltes in erheblicher Weise abhängig von Motilitätsvorgängen. Die *Retention* der Speisen im Magen ermöglicht erst ihre Alteration: Sturzentleerung hat dieselben Folgen wie völliger Saftmangel. Und während im Darm die Beseitigung der Reaktionsendprodukte, die fast stets den Weitergang der Spaltungen hemmen, durch Aufsaugen seitens der Schleimhaut besorgt wird, geschieht dies im Magen, dessen Schleimhaut fast gar nicht aufsaugt, durch mechanischen Abfluß nach dem Darm. Feine mechanische Einrichtungen sind hierfür ausgebildet. Das bewegliche Spiel der Schleimhautfalten (Muscularis mucosae) dient nicht nur der vorübergehenden Bildung gleichsam von „Verdauungskammern" [Forssell[1])], sondern es wird der verflüssigte Chymus, der sich zwischen Schleimhaut und dem festen Kern des Mageninhaltes befindet, gewissermaßen kanalisiert. In Rinnen kleinsten Widerstandes wird er vorwärtsgesaugt, durch die kräftigen Kontraktionen des zylindrischen Canalis pylori und von hier aus weiterbefördert [vgl. Katsch und v. Friedrich[2])]. Störungen derartiger Vorgänge mögen am Zustandekommen der Alterations- und Expulsionshemmungen bei akuter Gastritis beteiligt sein. Es muß nicht alles auf Sekretionsstörung und reflektorische Motilitätshemmung zurückgeführt werden. Und daß grob-mechanische *Expulsionsstörungen* (so bei Pförtnerverengung) die normalen Alterationsvorgänge im Magen beeinträchtigen, daß im Stauungsmagen nicht magenberechtigte, mikrobielle Zersetzungen begünstigt werden, ist nur allzu bekannt.

Hier ist es meine Aufgabe, die „pathologische Physiologie der Magensekretion" darzustellen, d. h. also im Sinne der obigen Ausführungen die „Tätigkeitsabwandlungen der Magen*schleimhaut*" (wenigstens, was deren wichtigste Leistungen betrifft: denn auch die Magenschleimhaut hat kraft ihrer eigenen Muskulatur eine eigene Bewegungstätigkeit). Nach dem Gesagten ist es trotzdem notwendig, öfters von den *Magenfunktionen* in jenem synoptischen Sinne zu sprechen, frei von der präjudizierenden Trennung zwischen „sekretorischer und motorischer Funktion". Hierzu zwingt übrigens ganz besonders eine kritische Wertung des Tatsachenmaterials, auf das sich der Kliniker stützt (s. das nächste

[1]) Forssell: Gösta: Beobachtungen über die Bewegung der Schleimhaut des Digestionskanals. Verhandl. d. Dtsch. Röntgengesellschaft Bd. XIII, S. 55. 1923.

[2]) Katsch, G. u. L. v. Friedrich: Über die funktionelle Bedeutung der Magenstraße. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 34, S. 343. 1921.

Kapitel). Ich habe zur Benennung der Magenfunktionen an anderer Stelle[1]) versucht, mich an die alte Namengebung des Galenus anzulehnen und dementsprechend unterschieden:

Störungen der Speisenaufnahme — Rezeptionsstörungen;
Störungen der Speisenzurückhaltung — Retentionsstörungen;
Störungen der Speisenveränderung und Aufbereitung — Alterationsstörungen;
Störungen der Speisenaustreibung — Expulsionsstörungen;
Störungen des Erbrechens — Repulsionsstörungen.

Daß auch diese Gliederung etwas Analytisches enthält und nicht verabsolutiert werden darf — was selbstverständlich sein sollte — sei ordnungshalber angemerkt. Zur anschaulichen Schilderung lebendiger Vorgänge und um ihnen nahezukommen, brauchen wir in der Regel mehrere Sehweisen.

In bezug auf die Innervation des Magens sei angedeutet, daß es mir eine reizvolle und aussichtsreiche Aufgabe erscheint, nach vorgebildeten Bahnungen oder nervösen Strukturen zu suchen, die *nicht nebeneinander* sekretorische und motorische Vorgänge anregen oder steuern, sondern *in einem Impuls* sehr komplexe, ko- und postordinierte Magenvorgänge erregen – etwa analog der extrapyramidalen Motorik der Bewegungsorgane. Schon aus einer Durcharbeitung des großen experimentellen Beobachtungsmaterials, das unter der Vorstellung des stets gesonderten Arbeitens von „Sekretion" und „Motilität" entstanden ist, läßt sich manches in diesem Sinne ermitteln. Die Einzelleistungen des Magens sind, wie Krehl[2]) sich ausdrückt, „auf das merkwürdigste und festeste miteinander verbunden".

2. Klinische Verfahren und Artung des klinischen Tatsachenmaterials.

Da die Methodik zur Untersuchung des Magenchemismus in den letzten Jahren erheblichen Wandel erfahren hat, so ist verständlich, daß sich auch manches von unseren Vorstellungen über die Physiologie und Pathologie des Magenchemismus gewandelt hat und wandeln wird.

Zu der klassischen, auf Ewald-Boas und Riegel-Leube zurückgehenden Prüfung der Magenfunktionen nach Einführung einer Probespeise (Probefrühstück — Probemahlzeit; vergleiche weiter oben den Beitrag von Rosemann) ist die Verweilsondenmethode getreten, auch „fraktionierte Ausheberung" [Rehfuss[3])] oder „kinetische Methode" [Katsch und Kalk[4])] genannt. Die von Ehrenreich[5]) (1912) zuerst angewendete Methode wurde ausgiebiger besonders von Rehfuss in Amerika benutzt und schließlich als klinisches Normverfahren empfohlen [Katsch und Kalk[4])].

Das Verfahren besteht darin, daß eine dünne Sonde aus Duritschlauch (etwa 5 mm Durchmesser, 3 mm lichte Weite) in den Magen eingeführt wird. Man kann die Einführung durch einen Stahlmandrin (Klaviersaitendraht) beschleunigen [Pongs[6]), Jutte[7])]. Das ist überflüssig und unseres Erachtens gelegentlich gefährlich. Dagegen erleichtert eine durch-

[1]) Katsch, G.: Überblick über die Magenfunktionen und ihre Störungen. Handb. der Inneren Medizin von v. Bergmann und Staehelin. Bd. III, Tl. 1, S. 466. Berlin: Julius Springer 1926.

[2]) Krehl: Pathologische Physiologie. 10. Aufl., S. 540. 1920.

[3]) Rehfuss: Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 64, S. 569. 1915.

[4]) Katsch u. Kalk: Statik und Kinetik des Magenchemismus. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 32, H. 5–6, S. 201.

[5]) Ehrenreich: Über die kontinuierliche Untersuchung des Verdauungsablaufes mittels der Magenverweilsonde. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 75, S. 231. 1912.

[6]) Pongs: Die Beeinflussung der Säureverhältnisse des Magens durch Atropin. Kongr. f. Innere Medizin 1921, S. 452.

[7]) Jutte: Therapeut. Halbmonatshefte 1921, Nr. 8.

löcherte Metallolive als Kopfstück nicht nur das Eingleiten bis in den Magen, sondern dient auch dazu, die Schlauchspitze während des Versuches dauernd am tiefsten Punkte des Magens festzuhalten. Dieser dünne Schlauch kann ohne nennenswerte Belästigung der Versuchsperson oder des Kranken stundenlang liegen bleiben und setzt uns in die Lage, etwa alle 10 Minuten Inhaltsproben aus dem Magen zu entnehmen [genaue Schilderung des Verfahrens s. a. a. O.[1])]. In diesen 10-Minutenproben kann man in erster Linie die Acidität titrimetrisch bestimmen, aber auch vielerlei andere Bestimmungen vornehmen.

Die Vorteile dieses Verfahrens leuchten von vornherein hervor, selbst ohne daß man berücksichtigt, wieviel mannigfaltiger, schattierungsreicher und praktisch ergiebiger dadurch unsere klinischen Befunde über den Magenchemismus geworden sind. Die durch die PAWLOWschen Sekretionskurven längst zum Postulat auch für die Klinik gewordene *Vorgangsbetrachtung* der Magensekretion bzw. des Magenchemismus (s. unten) wurde durchführbar. Waren wir früher zur Beurteilung des Magenchemismus auf eine Stichprobenuntersuchung angewiesen, indem wir die chemischen Verhältnisse eine Stunde nach Einnahme des Probefrühstückes prüften, also gleichsam auf ein Momentbild; so reihen sich jetzt Zustandsbilder mit kurzen Abständen gleichsam zu einem Lauffilm. Es ergibt sich ein *Bewegungsbild des Magenchemismus*, das nicht nur die wahre Acidität des Stichprobenmomentes aufzeigt, und die molekulare Sekretionsgröße (Gesamtacidität) bis zum Untersuchungszeitpunkt: Tempo und Größe, Dauer und Rhythmus dieser Bewegung, dieses sekretorischen und regulatorischen (auch von Motilitätsfaktoren abhängigen) Vorganges werden erfaßt (s. Abb. 199 u. ff.). Es ist (wie KATSCH und KALK hervorgehoben haben) der Übergang von der Statik zur Kinetik des Magenchemismus[2]). Da man die Sekretionsreize variieren und dosieren kann[3]), ist damit teilweise auch ein Übergang zur Dynamik des Magenchemismus gegeben. Die Anwendung von Sekretionsreizen verschiedener Intensität ermöglicht es, *Reizbarkeitsvarianten des Magens* zu ermitteln, die für den klinischen Begriff der Hyperchlorhydrie wichtig sind (s. unten). Ebenso wurde die Heraussonderung der Achylia absoluta [KATSCH und KALK[4])] möglich im Gegensatz zu den unvollständigen Achylien, die auf geringe oder durchschnittliche Reize keine ordentliche Säurebildung zeigen, bei denen sich aber durch starke Reize (z. B. Histamin) zeigen läßt, daß das *Säurebildungsvermögen* bis zu einem gewissen Grade erhalten ist. Überhaupt können wir durch die neue Methode Zustände von Magensaftmangel verschiedener Art und verschiedener Schwere sondern und abstaffeln (s. unten).

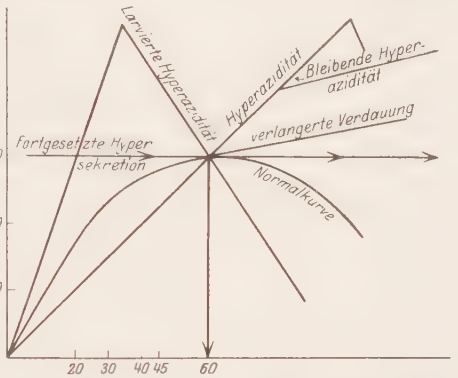


Abb. 198. Verschiedene Typen der Aciditätskurve, die alle bei einer einzigen Stichprobenuntersuchung nach 60 Minuten denselben „normalen" Aciditätswert ergeben. (Schema nach REHFUSS.)

Klinisch hat sich vor allen Dingen gezeigt, daß bei Anwendung der alten Probefrühstücksmethode viel zu häufig Achylie diagnostiziert wird und anderseits

[1]) KATSCH: Handb. d. Inn. Med. von v. BERGMANN und STAEHELIN Bd. III, 1. Teil, S. 944. — KATSCH u. KALK: Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 46.

[2]) KATSCH u. KALK: Zitiert auf S. 1120, Fußnote 4.

[3]) KATSCH: Über reinen Magensaft und Magenchemismus. Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 38, S. 1308.

[4]) KATSCH u. KALK: Zur Differenzierung der Achylien. Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 25.

sehr häufig ein normaler Befund sich ergibt, während die kinetische Untersuchung des Chemismus aufzeigt, daß eine verspätete oder verlangsamte Säurebildung vorliegt, oder daß hinter dem Normalbefund der alten Stichprobenuntersuchung sich Plusvarianten der sekretorischen Erregbarkeit verbergen. Die Möglichkeit zu solchen Täuschungen ergibt sich ohne weiteres aus einem von Rehfuss[1]) konstruierten Schema (siehe Abb. 198), das deutlich zeigt, wie viele verschiedene Verlaufsbilder den gleichen „Normal"befund in der 1-Stundenprobe ergeben können. Ein gleiches Schema, wie es Rehfuss für die Aciditätswerte entworfen hat, könnte man für die Saftmengen konstruieren. Die zu einem gegebenen Zeitpunkt im Magen anwesende Inhaltsmenge hängt natürlich nicht nur von der Menge des gebildeten Sekrets, sondern auch vom Weitertransport ab, so daß sehr viele Verlaufsmöglichkeiten eines *Magenvorganges* denkbar scheinen — und auch tatsächlich beobachtet werden. Die Aciditätskurven können verlaufen: *steil oder träg, hoch oder niedrig, lang oder kurz.* Rein empirisch sind gewisse eigentümliche Verlaufstypen gefunden worden, wie der zuerst von Rehfuss beschriebene, auch von uns oft beobachtete „Klettertyp" der Kurve, der für Ulcus duodeni *nahezu* pathognomonisch ist (s. Abb. 200). Er hängt vielleicht mit periodischen Rückflußvorgängen zusammen, denen neue Sekretionserregung folgt. So kommen möglicherweise die eigentümlichen Stufen dieser Kletterkurve zustande.

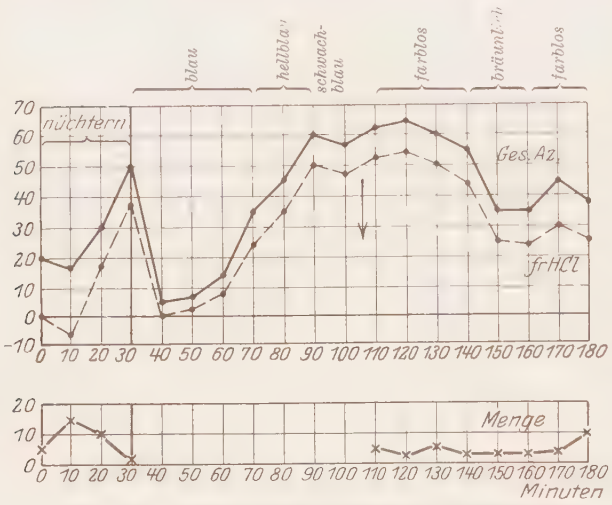


Abb. 199. Beispiel einer normalen Aciditätskurve.

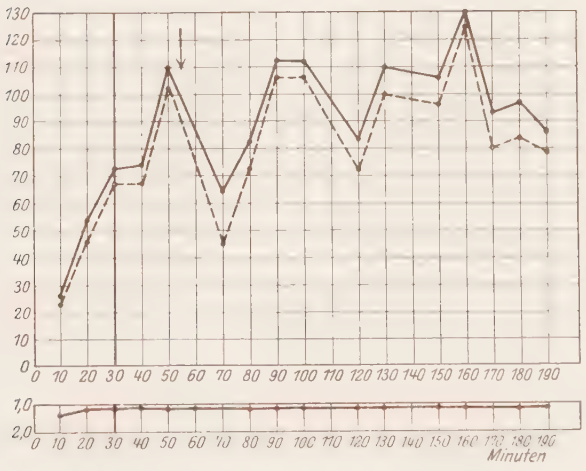


Abb. 200. Kletterkurve bei Ulcus duodeni.

Sehr zu betonen ist, *daß man nicht „Sekretionskurven" durch die Verweilsondenmethode erhält.* In den letzten zwei Jahren ist eine große Zahl von Arbeiten entstanden, in denen das kinetische Verfahren verwendet ist; leider sprechen die Mehrzahl der Autoren von „Sekretionskurven"; die korrekte Bezeichnung ist „*Aciditätskurven*", für die wir uns[2]) eingesetzt haben. Was diese Kurven

[1]) Rehfuss: Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 64, S. 569. 1915.
[2]) Katsch u. Kalk: Zitiert auf S. 1120, Fußnote 4.

mit den Pawlowschen Sekretionskurven verknüpft, ist lediglich die Vorgangsbetrachtung. Aber während Pawlow durch besondere operative Versuchsanordnung von seinen Hunden wirklich reines Magensekret gewinnt, fördern wir doch nur Mageninhalt. Diese Proben sind nicht nur abhängig vom Verlauf der Sekretion, sondern sehr stark vom Tempo des Abfließens, ferner sind Anteile der Probespeise oder Reizlösung darin enthalten und Sekrete aus Mund und Speiseröhre. Eine bedeutende Rolle spielen auch rückgeflossene alkalische Sekrete aus dem Duodenum. *Wir titrieren nicht Magensaft, sondern Mageninhalt.* Und die sich ergebende Aciditätskurve ist kein reines einfaches Abbild des Sekretionsvorganges, sondern *ein sehr komplex zu deutender Ausdruck eines Magenvorganges in seiner Einheit und Gesamtheit.* Das darf uns nicht nur mit Resignation erfüllen, sondern hat gerade für die Klinik auch große Vorteile. Und auch physiologisch betrachtet ist die reine isolierte Betrachtung der Sekretion eine analytische Fiktion (die, wenn nicht überwertet, von Nutzen ist). Es ist sehr notwendig, sich darüber klar zu sein, daß das Tatsachenmaterial, auf dem wir unsere Vorstellungen über den Magenchemismus aufbauen, zum allergrößten Teil nicht aus Feststellungen besteht, die das reine Magen*sekret*

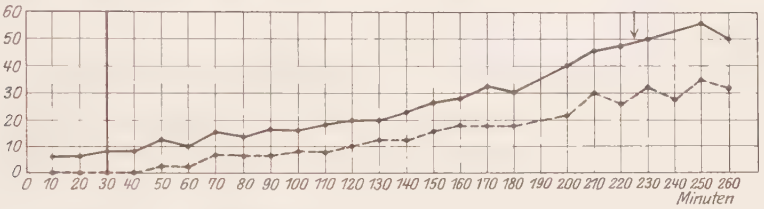


Abb. 201. Typische spätacide Kurve bei Pförtnerverengerung.

betreffen. Sie beziehen sich fast stets auf Magen*inhalt*. Sie betreffen den Chemismus, aber nicht schlechthin die Sekretion. Sie sind von motorischen (Retentions- und Expulsionsverläufen) genau so abhängig, wie von der in bezug auf Menge und Konzentration, Schnelligkeit und Dauer variierenden Lieferung von Magen*saft*; daneben von den erwähnten Beimengungen anderer Sekrete.

Um nur einige Beispiele zu erwähnen: Es gibt gleichsam eine *motorisch-kompensierte Supersekretion.* In Fällen nämlich, in denen ein erregter Magen reichlich Sekret bildet und sich durch Hyperperistaltik eilig entleert, kann es sich treffen, daß jeweils nur wenig Inhalt im Magen ist. Eine *spät-acide Kurve* (s. Abb. 201 u. 202) kommt vor bei einer gewissen sekretorischen Schwäche (ich sah sie in manchen Gastritisfällen); derselbe Kurventyp entsteht aber auch bei Pförtnerenge, wenn verlangsamter Abfluß einem schnellen Ansteigen der Salzsäurekonzentration entgegenwirkt.

Aus dieser Artung des am Menschen und vor allem in der Klinik erhobenen Tatsachenmaterials ergibt sich, daß die meisten Feststellungen, die wir erheben, also in erster Linie in bezug auf die „Acidität", sich nicht auf Magen*saft*, sondern auf Magen*inhalt* beziehen. Welchen Anteil sekretorische Tätigkeitswandlungen am Zustandekommen einer Superacidität des Mageninhalts hat, das ist zwar durch die Verweilsondenmethode für manche Fälle durchschaubarer geworden, als es bei dem Stichprobenverfahren sein konnte. In vielen Einzelfällen bleibt die *Analyse der Aciditätsnivellierung* [Ausdruck von Mintz[1])] nicht durchführbar. Gut können wir den Einfluß von Rückflußvorgängen kontrollieren (Galle, Trypsin), und wir können, wenn wir zu Anfang des Versuches der in den Magen ein-

[1]) Mintz: Zur Frage des Chemismus des Magens. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 104, S. 481. 1911.

geführten Reizlösung eine Farbe oder Kennsubstanz beifügen, den Zeitpunkt der völligen Austreibung dieser Lösung erkennen. Ich stimme Rosemann[1]) völlig bei, wenn er die klinische Unsitte geißelt, von Magensaft zu sprechen, wo immer nur Erhebungen über den Magen*inhalt* vorliegen. Aber diese Erhebungen sind trotzdem für die Klinik interessant und auch für die pathologische Physiologie, und zwar um so mehr, je klarer man sie als Magen*inhalts*befunde einwertet. Sie sind interessant für die pathologische Physiologie *des Magens*, die sich nicht deckt mit der pathologischen Physiologie der Magenschleimhaut oder der Magensekretion.

Abb. 202. Spätacidität durch Sekretionsschwäche. Aciditätskurve einige Zeit nach Laugenverätzung des Magens.

Gegenüber der Verschwommenheit der vielfach üblichen Ausdrucksweise besteht daher ein Bedürfnis (wie ich in meiner Handbuchdarstellung der Magenerkrankungen ausgeführt habe), *klar zu scheiden: die Varianten des Magenchemismus, die sich auf Mageninhaltsfeststellungen beziehen* (s. unter Kap. III), *und anderseits die Varianten der Saftbildung*, die klinisch nur teilweise oder in gewissen Fällen erschlossen werden können. Der Superacidität und Subacidität des Magen*inhaltes*, *die wir feststellen*, mit ihrer komplexen, oft unkontrollierbaren Entstehung, steht die Hyperchlorhydrie und Hypochlorhydrie des reinen Magen*saftes* gegenüber, über die uns nur selten und durch besondere Kunstgriffe (siehe unten) Ermittlungen gelingen, oder deren Vorhandensein wir *vermuten*.

Es seien kurz noch einige Vorteile und neue Möglichkeiten genannt, die sich durch Einführung der Verweilsondenmethode ergaben.

In bezug auf den *Nüchterninhalt* haben wir umgelernt. Setzt man an den in den nüchternen Magen eingeführten dünnen Schlauch eine Rekordspritze, so kann man so gut wie immer in normalen und in den meisten pathologischen Fällen geringe Inhaltsmengen ansaugen. Bei Anwendung des bisher üblichen stärkeren Schlauches lassen sich diese Nüchterninhalte, die übrigens auch der Gastroskopiker sieht, keineswegs so regelmäßig gewinnen. Deshalb konnten bis vor kurzem größte Meinungsverschiedenheiten bestehen, ob Nüchterninhalt normal sei, oder welche Mengen von Nüchterninhalt noch als normal angesehen werden dürften. Es ist Anlaß, hinzuweisen auf den Unterschied zwischen nüchternem und *ungereiztem* Magen. Ein Mensch, der zwar nichts gegessen hat,

[1]) Rosemann: Zur Physiologie und Pathologie der Säureabsonderung der Magenschleimhaut. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 229, S. 67. 1920; vgl. auch seinen Beitrag in diesem Band.

aber andere frühstücken sah, oder sich auf dem Wege zum Arzt mit kulinarischen Phantasien beschäftigte, hat unter Umständen eine starke psychische Sekretion; er hat einen nüchternen, aber keinen ungereizten Magen. Deshalb sind die Erhebungen über Nüchterninhalt am ambulanten Krankenmaterial leicht anders als in der Klinik. Eine gewisse Schwierigkeit bereitet der Deutung die Tatsache, daß bei vielen Individuen längere Zeit hindurch eine geringfügige Magensekretion feststellbar ist, wenn einfach im nüchternen Magen die Verweilsonde liegt. Man kann hin und wieder einzelne Kubikzentimeter absaugen. Da man die Unerregbarkeit der Magenschleimhaut für mechanische Reize aus der Physiologie (Pawlow) gut kennt, darf man wohl kaum annehmen, daß die Berührung des Sondenknopfes mit der Magenschleimhaut diese Leersekretion hervorruft. Vielmehr sind es wahrscheinlich Reize, die die Sonde im Rachen und Mund setzt. Die einzelnen Individuen zeigen diese Erscheinung in verschiedener Stärke. Wir haben uns deshalb angewöhnt, nach Entnahme des Nüchternsekretes noch 30 Minuten die Sonde im nüchternen Magen liegen zu lassen und alle 10 Minuten den Magen möglichst vollständig mit der Spritze leerzusaugen. Dann erst wird die Reizlösung eingeführt.

Auch nach vollständiger Entleerung der Reizlösung oder des Probetrunkes lassen wir die Verweilsonde noch einige Zeit im Magen und entnehmen weiterhin alle 10 Minuten Proben. Die Lebhaftigkeit der „*Nachsekretion*", die auf diese Weise ermittelt wird, ist von Fall zu Fall sehr verschieden und liefert wiederum einen Maßstab für die Erregbarkeit des Sekretionsvorganges. Bei dieser Entnahme des „Nachsekretes" verfahren wir in einem Punkte anders als vorher. Wir entnehmen jetzt nicht mehr alle 10 Minuten eine Inhaltsprobe von 10 ccm, sondern wir aspirieren alle 10 Minuten möglichst vollständig den ganzen inzwischen angesammelten Saft. Das gewonnene Material wird natürlich benutzt zur Fortführung der Aciditätskurve. Und da wir hier teilweise Proben reinen Magensekretes gewinnen (s. unten), ergeben sich gerade in diesen Nachsekretionsproben oft die höchsten Aciditätswerte. Dieser letzte Teil der Aciditätskurve ist deshalb für die Beurteilung der Sekretbeschaffenheit sehr willkommen. — Vor Titrierung der Nachsekretionsproben wird indessen jedesmal die aspirierte Inhaltsmenge in Kubikzentimetern gemessen und als *Mengenkurve* (vgl. Abb. 202 u. a.) notiert. Während man unter durchschnittlichen Verhältnissen nach der Entleerung der Reizlösung alle 10 Minuten nur wenige Kubikzentimeter Inhalt bzw. Saft ansaugen kann, gewinnt man in supersekretorischen Fällen alle 10 Minuten mehr als 10 ccm Sekret, oft sind es 20 oder 30. Als praktisches Maß haben wir uns gewöhnt, für Supersekretion sprechend anzusehen, wenn in der ersten Stunde nach dem Entleerungszeitpunkt bei Ansaugen in Abständen von 10 Minuten insgesamt mehr als 60 ccm gewonnen werden können. Im gleichen Sinne äußert sich Weitz[1]). Da es bekanntlich recht schwer ist, über die vom Magen produzierte Saftmenge einigermaßen zuverlässige Vorstellungen zu gewinnen, ist es immerhin wertvoll, daß durch diese Mengenkurve der Nachsekretion wenigstens für einen Teil des Magenvorganges quantitative Ermittlungen möglich sind. Das Ergebnis der Mengenkurve erleichtert nicht selten Deutung und Analyse des Aciditätskurvenverlaufes.

Der *Entleerungszeitpunkt* der Reizlösung muß festgestellt werden, auch damit die Beurteilung der Nachsekretion im eben geschilderten Sinne möglich wird. Der Entleerungszeitpunkt ist aber auch aus vielen anderen Gründen wichtig: das Durchlauftempo der Reizlösung interessiert, auch wenn es nicht nur von mechanischen Faktoren, sondern gelegentlich sehr stark von der Größe des

[1]) Weitz: Über fraktionierte Ausheberungen des Magens nach Probetrunk unter spezieller Berücksichtigung der Nachsekretion. Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 45, S. 2040.

Saftzuflusses abhängig ist. Die Feststellung gelingt auf sehr einfache Weise. Wie oben geschildert, beginnen wir die Verweilsondenuntersuchungen mit vollständiger Entleerung des Nüchterninhaltes, und des kurz darauf infolge des Sondenreizes sich sammelnden geringen Saftquantums. Danach wird ein kleiner Trichter an das äußere Sondenende angesetzt und die *schwach mit Methylenblau gefärbte* stubenwarme Reizlösung *durch die Sonde* eingeführt. (Als Standardlösung: 0,2 Coffeinum purum auf 300 Wasser.) Ein Reagensröhrchen mit Reizlösung als Farbtest wird aufbewahrt, man kann damit später die entnommenen Mageninhaltsproben vergleichen und erkennen, wie stark die Reizlösung durch Sekretzufuhr verdünnt worden ist[1]). Dieser einfache, von uns (S. 1120, Fußn. 4) benutzte Kunstgriff ist im Prinzip nicht neu. Er beruht auf dem einfachen von Sahli[2]) geäußerten Gedankengang, „wenn es gelingt, der Probemahlzeit eine Substanz zuzusetzen, welche im Magen nicht resorbierbar ist und sich leicht quantitativ bestimmen läßt, so läßt sich nach der Ausheberung aus der zurückgebliebenen Menge dieser Substanz berechnen, wieviel von der Probemahlzeit in den Darm befördert wurde, wieviel davon im Magen zurückgeblieben ist und wieviel also von dem ausgeheberten Inhalt auf die Sekretion von Magensaft kommt" (Sahli). Sahli hat als solche Testsubstanz zunächst 15 g Kochbutter empfohlen, die einer Mehlsuppe zugesetzt wurden. Dieser Zusatz ist ungeeignet, weil er die Sekretion dämpft und den Rückfluß von Duodenalinhalt anregt. Brauchbarer ist der später von demselben Autor empfohlene Zusatz von Jodkali[3]). Da wir nicht mehr eine einzelne Inhaltsprobe vor uns haben, sondern eine Probenreihe, an der man vermöge des einfachen Farbzusatzes ohne irgendwelche chemische Reaktion den zunehmenden Verdünnungsgrad mit bloßem Auge schätzend ablesen kann, genügt uns für praktische Zwecke der einfache Zusatz von 2 Tropfen 2 proz. Methylenblau. Das Ablesen des Verdünnungsverlaufes der Reizlösung ist noch einfacher, als wenn man, wie es schon vor uns in einer Arbeit von Lanz[4]) geschah, Phenolphthalein beifügt. Man kann übrigens durch sorgfältiges Colorimetrieren eine ziemlich genaue „Verdünnungskurve" gewinnen, wie Heilmeyer[5]) gezeigt hat. Dann ergibt sich die Möglichkeit zu Rückschlüssen auf die Salzsäurekonzentration des Magensaftes. Heilmeyer benutzt eine Alkohol-Indigo-Carminlösung. Durch den einfachen Farbzusatz werden also mancherlei Hinweise gewonnen, nicht nur in bezug auf Entleerungszeit und Entleerungstempo, sondern auch in bezug auf den Sekretzustrom und selbst die Sekretbeschaffenheit.

Von Interesse ist, daß die bei der Verweilsondenmethode gewonnenen 10-Minutenproben auch für *weitere Feststellungen* verschiedener Art benutzt werden können. *Fermentbestimmungen* in den einzelnen Proben sind möglich. Schon Ehrenreich[6]) hat auf diese Weise Fermentkurven gewonnen und ebenso wie Pfefferkorn[7]) später gefunden, daß von einem Parallelgehen der Pepsinwertkurve mit der Säurewertkurve als Regel nicht die Rede sein kann. Ich

[1]) Auf unseren Magendiagrammen ist der Entleerungszeitpunkt stets mit einem Pfeil (↓) gekennzeichnet (siehe Abb. 203).

[2]) Sahli: Lehrbuch der Klinischen Untersuchungsmethoden. Bd. I, S. 638 u. 639. Leipzig u. Wien: Fr. Deuticke 1914.

[3]) Sahli: Lehrbuch der Klinischen Untersuchungsmethoden. Bd. I, S. 658 sowie Bd. II, 2. Hälfte, S. 1355. Leipzig u. Wien: Fr. Deuticke 1920.

[4]) Lanz: Über Prüfung der Magenfunktionen mit dem Alkoholphenolphthaleinprobefrühstück. Arch. f. klin. Chir. Bd. 115, H. 1/2, S. 294—387. 1921.

[5]) Heilmeyer: Klinische Beiträge zur Physiologie u. Pathologie der Magensekretion. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 148, H. 5/6, S. 273. 1925.

[6]) Ehrenreich: Über die kontinuierliche Untersuchung des Verdauungsablaufes mittels der Magenverweilsonde. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 75, S. 231. 1912.

[7]) Pfefferkorn: Über die Lanzsche Indicatorenmethode zur Aciditätsbestimmung im Magensaft. Zentralbl. f. inn. Med. 1925, Nr. 4, S. 73.

fand[1]), daß Gesamtchlorbestimmungen und dadurch gewonnene *Gesamtchlorkurven* bemerkenswerte Hinweise auf die Schleimhauttätigkeit und deren Schädigungsgrade bei verschiedenen Achylieformen ergeben. Gemeinsam mit KALK[2]) habe ich später Näheres darüber mitgeteilt. Auf die Chloride als Bestandteil des reinen Hundemagensaftes hat ROSEMANN[3]) schon früher hingewiesen und dabei betont, daß man diesem Bestandteil des Magensaftes mehr Interesse zuwenden sollte. Der Vorgang der Chlorkonzentrierung in der Magenschleimhaut ist interessant. Wir fanden, allerdings nicht häufig, einen Gesamtchlorgehalt bis 0,7%. Selbstverständlich sind für den Gehalt an Chloriden die Rückflußvorgänge nicht gleichgültig: durch alkalische Duodenalsäfte entstehen sekundär bei ihrem Zusammentritt mit der Magensalzsäure Chlorsalze. Jedoch ist es nach unseren Erfahrungen, die sich vielfach auf reinen, sicher nicht durch Darmsekret veränderten Magensaft beziehen (siehe unten), nicht möglich, den Chloridgehalt *nur* durch solche Rückflußvorgänge zu erklären, wie es BOLTON[4]) will, dem LESCHKE[5]) und ROTHSCHILD[6]) folgen. Auch im reinen Hundemagensaft fand ja ROSEMANN Chloride. Und es scheint der Gedanke berechtigt, von einer *Chloridsekretion des Magens* zu sprechen, die voraussichtlich eine eigene Funktionsbedeutung hat [vgl. KATSCH und KALK[2])]. Die Chloridkonzentrationen im Mageninhalt können deutlich fördernd oder hemmend die proteolytischen Vorgänge beeinflussen, wie aus mancherlei Untersuchungen, z. B. denen von FISCHER[7]), bekannt ist. An unseren Gesamtchlorkurven fällt auf, daß sie so gut wie ausnahmslos in geringem oder größerem Abstand oberhalb der Aciditätskurve verlaufen, daß also neben Salzsäure stets Chloride anwesend sind. Nur durch Histaminreizung gelingt es, die Aciditätskurve gelegentlich sehr nahe an die Gesamtchlorkurve heranzutreiben. Ein Beispiel einer normalen Gesamtchlorkurve gibt Abb. 203. Bemerkenswert ist

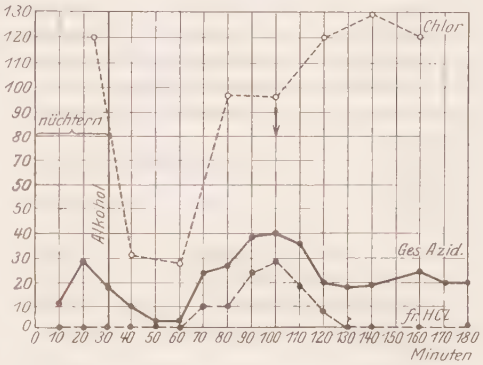


Abb. 203. Beispiel einer normalen Gesamtchlorkurve. Zeichenerklärung: Abszisse: Zeit in Minuten; Ordinate: Titrationszahlen; ·———· Gesamtacidität (Phenolphthalein); ·—·—·—· fr. HCl (Dimethylamidoazobenzol); o---------o Gesamtchloride; ↓ Entleerung der eingeführten Reizlösung beendet. (Nach KATSCH und KALK.)

a) der hohe Gesamtchlorgehalt im Nüchterninhalt, der durch sekundäre Neutralisation zu erklären ist;

b) der Kurvenabstand zwischen Chlor- und Aciditätskurve, der den fixen Chlorverbindungen entspricht, pflegt gegen Ende am höchsten zu sein.

Wir fanden unter 15 normalen magengesunden Individuen im Nüchterninhalt des Magens *Chlorhöchstwerte* zwischen 0,198% und 0,539% nach Alkohol-

[1]) KATSCH: Klinisches über den reinen Magensaft. Dtsch. Kongr. f. Inn. Med. 1924. — Über reinen Magensaft und Magenchemismus. Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 38, S. 1308.

[2]) KATSCH u. KALK: Zum Ausbau der kinetischen Methode für die Untersuchung des Magenchemismus. III. Mittlg. Die Chloride des Magensaftes, besonders bei Salzsäuremangel. Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 20.

[3]) ROSEMANN: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 118, S. 467. 1907.

[4]) BOLTON: Brit. med. journ. 1923, Nr. 3268, S. 269.

[5]) LESCHKE: Med. Klinik 1925, Nr. 31, S. 1145.

[6]) ROTHSCHILD: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 35. 1925.

[7]) FISCHER: Münch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 6, S. 245; Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 23, S. 1111.

probefrühstück zwischen 0,227 und 0,568%. Die höchsten überhaupt erreichten Chlorwerte, die wir fanden (stets Titration nach Volhard), sind 0,7% bei einem Fall von unklaren Darmbeschwerden; 0,625% bei einem Fall von Magenneurose; 0,852% bei einem Fall von abgelaufener Ruhr, 0,568% bei einem Fall von Ulcus duodeni; 0,653% bei einem Fall von Ulcus duodeni (bei letzterem betrug das Chlor im Blut gleichzeitig 0,57%). Dies sind also Werte, die deutlich über den im allgemeinen angenommenen Chlorwerten des Blutserums liegen. Die *aktive Konzentrierungsarbeit der Magendrüsen* wird deutlich.

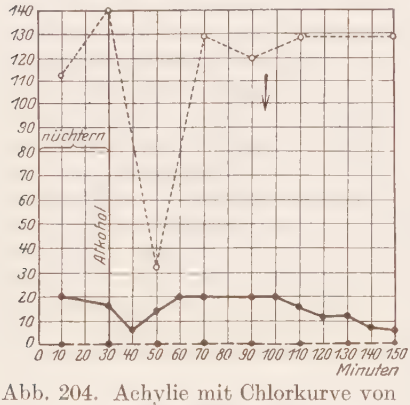


Abb. 204. Achylie mit Chlorkurve von normaler Höhe. (Nach Katsch und Kalk.)

Bei verschiedenen Achylien zeigt sich, daß die Funktion der Säureabspaltung erloschen ist, während die Chlorkonzentrierung und die Chloridsekretion mehr oder weniger gut erhalten bleibt (vgl. Abb. 204 u. 205). Eine wichtige Frage scheint mir, ob diese Chloridsekretion nur mit der Salzsäurebildung zusammenhängende vorbereitende Partiarfunktion ist? Oder ob sie vielmehr, wie uns scheinen will, ganz oder teilweise eine selbständige, von der Salzsäurebildung unabhängige Bedeutung hat. „Kann die eiweißartige, gerinnbare ‚acidogene' Substanz, die nach K. W. Zimmermanns eindrucksvollen Präparaten das genuine Sekret der Belegzellen darstellt, durch verschiedenartige Aktivierung, teils Chloride, teils Salzsäure abspalten? Oder spendet das Acidogen keine metallischen Kationen? Und werden diese vielmehr von den Nebenzellen geliefert? Entsprechen die drei Hauptbestandteile des genuinen Magensaftes, die wir annehmen — Acidogen, Pepsinogen, Chloride — den drei morphologischen Bestandteilen der Fundusdrüsen — Belegzellen, Hauptzellen, Nebenzellen? Oder welches sind die Beziehungen zwischen Funktionsteilung, funktionellem Zusammenspiel und morphologischer Differenzierung?" [Katsch und Kalk[1])].

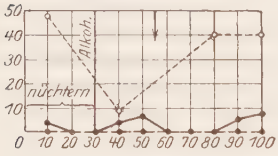


Abb. 205. Achylie mit niedriger Chlorkurve. (Nach Katsch und Kalk.)

Übrigens wird die Chlorentziehung, die das Blut bei der Magensekretion erleidet, relativ schnell ersetzt. Ja es läßt sich nach Versuchen von Onohara[2]) ein Gewebswasserzustrom zum Blut mit entsprechender Chlormobilisation nicht nur als kompensatorisches, sondern sogar als überkompensatorisches Phänomen beobachten. So zeigt sich immer mehr, daß die sekretorischen Vorgänge im Magen nicht nur als *Magenvorgang* betrachtet werden müssen. Daß *Blutacidität und Magenacidität in ihren Zusammenhängen* mindestens ein Problem bieten, ergibt sich aus anregenden Mitteilungen von Földes[3]) und von Balint[4]); auch wenn es uns nach einigen

[1]) Katsch u. Kalk: Zum Ausbau der klinischen Methode für die Untersuchung des Magenchemismus. III. Mitt. Die Chloride des Magensaftes, besonders bei Salzsäuremangel. Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 20.

[2]) Onohara: Über den Blutchemismus während der Tätigkeit der Verdauungsdrüsen. Biochem. Zeitschr. Bd. 154, H. 3/6, S. 263. 1924.

[3]) Földes: Beiträge zur Physiologie und pathologischen Physiologie der Ausscheidungen des Magens. Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 43, S. 1951. — Földes u. Detre: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 41.

[4]) Balint: Untersuchungen über die Pathogenese des Ulcus ventriculi. Wien. klin. Wochenschr. 1926, Nr. 1, S. 7.

eigenen Nachprüfungen (noch unveröffentlicht) scheint, daß eine zu einfache Darstellung dieser Beziehungen gegeben ist, wenn man sagt, daß hohe Magenacidität die Folge von Hyperacidämie sei. — Ebenso bedeutet die Chlormobilisation eine Beteiligung des Gesamtorganismus am Verdauungsvorgang. Nach Molnar[1]) neigen Menschen mit superacidem Magenchemismus dazu, verfütterte Kochsalzzulagen länger zu retinieren als in der Norm.

Verhältnismäßig leicht lassen sich mit Hilfe der Verweilsonde die *Rückflußvorgänge* beobachten. Schon in den ersten Versuchen von Ehrenreich sind darüber Beobachtungen verzeichnet. Es ist ja Galle im Mageninhalt gelegentlich von den ältesten Untersuchern festgestellt. Man stritt über die Bedeutung, hielt das Vorkommnis meist für anormal. Fand man Galle im Erbrochenen oder durch Sondierung, so wurde meist das Würgen für den Rückfluß verantwortlich gemacht. Der Erkenntnis und klinischen Berücksichtigung der Rückflußvorgänge war hinderlich, daß Rückfluß von dem üblichen Tee-Semmelfrühstück besonders wenig angeregt wird. Und gar wenn man, wie es sich vielfach eingebürgert hat, statt nach einer Stunde schon nach $^3/_4$ Stunden aushebert, so findet man sehr selten Galle darin. Erst neuerdings wurde mit einer gewissen Regelmäßigkeit im Probefrühstücksinhalt Trypsin ermittelt [Ehrmann und Lederer[2]), Schlesinger[3]). Deusch und Rürup[4])]. Beaumont[5]) stellte bereits an seinem Magenfistelpatienten fest, daß auf fette Nahrung hin ein Rückfluß von Duodenalinhalt einsetzt. Am Hunde sah Pawlow (1897) Ähnliches und Boldyreffs[6]) Experimente sicherten die Lehre, daß Fetteinführung in den Magen ein Rückfließen von Duodenalinhalt durch den Pförtner zur Folge hat. Boldyreffs Studien über diesen Gegenstand gingen indessen weiter. Er stellte fest, daß zur Zeit der Verdauungshöhe ein Rückfließen alkalischer Darmsäfte in den Magen ganz allgemein ein physiologisches Vorkommnis ist. Dieser Mechanismus dient — so schloß er — „der Selbstregulation des Säuregrades" im Mageninhalt. Von klinischer Seite machte sich Mintz[7]) die Boldyreffschen Anschauungen über die „Nivellierfähigkeit" des Magens in bezug auf die Acidität seines Inhaltes zu eigen. Um so mehr, als Konzentrationsschwankungen des nativen Magensaftes durch die fast allgemein anerkannte Lehre von Heidenhain, Pawlow, Bickel und Rubow (vgl. den Beitrag von Rosemann) geleugnet werden, erlangten die Rückflußvorgänge eine hohe Bedeutung für die Aciditätsregulierung im Mageninhalt. Sie werden nach Ansicht des Verf. zur Zeit von vielen überwertet. Anderseits ist im physiologischen Lager nicht genügend bekannt, mit welcher Regelmäßigkeit gegen Ende der Magenverdauung Rückflußvorgänge einsetzen (ich verweise wiederum auf die Rosemannsche Darstellung in diesem Bande). — Bei Anwendung der kinetischen Verfolgung des Magenchemismus mit der Verweilsonde können die Rückflußvorgänge dem Untersucher nicht entgehen. Besonders wenn man nach unserem Vorschlage eine klare Lösung von Alkohol oder Coffein für die kinetische Untersuchung verwendet, so ist an der Farbe der entnommenen 10-Minutenproben ganz leicht die auf der Verdauungshöhe und gelegentlich in

[1]) Molnar: Dtsch. Kongr. f. inn. Med. Wien 1923, S. 83. — Molnar u. Csaki: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 100, S. 239. 1924.

[2]) Ehrmann u. Lederer: Dtsch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 20; Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 31.

[3]) Schlesinger, Emmo: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 75, H. 3/4, S. 2.

[4]) Deusch u. Rürup: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 138, S. 165. 1922.

[5]) Beaumont: Neue Versuche usw. Übersetzt von B. Luden. Leipzig 1834.

[6]) Boldyreff: Ergebn. d. Physiol. Bd. 11. 1911. — Über Gallerückfluß bei Ölfrühstück. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 121. 1908. Le travail périodique de l'appareil digestif en dehors de la digestion. Arch. des scienc. biol. Bd. 11, H. 1/2, S. 1. St. Petersburg.

[7]) Mintz: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 104, S. 481. 1911.

mehreren Schüben eintretende Beimengung von Galle zu sehen (vgl. Abb. 206). Auch wenn die Reizlösung zwecks Kontrolle des Abflußtempos usw. schwach mit Methylenblau gefärbt wurde, verrät ein grünlicher Farbton leicht und scharf die einsetzende Gallebeimengung. Es scheint, daß Duodenalrückfluß beim Zustandekommen der Inkrementzacken der Klettertypkurve mitwirkt, wie sie manche Reizmägen, besonders bei Ulcus duodeni, kennzeichnet (Abb. 200). Doch ist das letzte Wort darüber noch nicht gesprochen. Boldyreff fand ferner Rückfluß von Duodenalinhalt, besonders im Zusammenhang mit der von ihm entdeckten periodischen Leertätigkeit des Verdauungsapparates. Eine ausdrückliche Bestätigung dieser Tierversuche für den Menschen ergibt sich u. a. aus mehreren Arbeiten von Jarno[1]) und Mitarbeitern. Die Borborygmen sind leicht faßbare Zeichen der periodischen Leertätigkeit des Magens, d. h. der durch Art und Intensität von der Verdauungsperistaltik unterschiedenen „Hungerkontraktionen" (Carlson). Zwischen ihnen und dem Chemismus besteht ein inniger Zusammenhang, derart, daß während der Borborygmen der Magen regelmäßig leer gefunden wird (Jarno). Nach Aufhören der Borborygmen erfolgt Rückfluß von Duodenalinhalt in den Magen und regt eine Saftabscheidung auch der Magenschleimhaut an. Noch ehe neue Borborygmen auftreten, ist der Magen wieder leer. Bei Magensaftfluß fehlen diese Vorgänge. An den Jarnoschen Beobachtungen befremdet mich vorläufig, daß während der Borborygmen der Magen bereits völlig leer sein soll, da nach herkömmlicher Anschauung Borborygmen nur zustande kommen durch Verschiebung von Luft *und* Flüssigkeit.

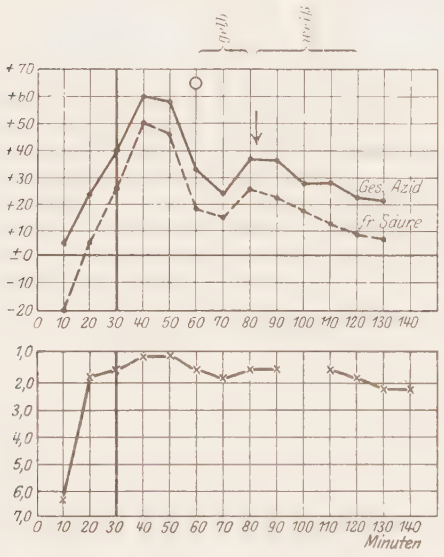


Abb. 206. Duodenalrückfluß, wird an der Farbe der entnommenen Probe und an der Senkung der Kurve erkannt.

Übrigens sind die *Rückflußvorgänge verschiedentlich benutzt worden, um Duodenalsekrete zur Untersuchung und zum Studium seiner Eigenschaften zu gewinnen.* Wohl der erste systematische Versuch in dieser Richtung stammt von Boas[2]). Er konnte nach Massage der Lebergegend und des Pankreas bei Gesunden die alkalischen Sekrete des Zwölffingerdarmes in einer Reihe von Fällen gewinnen. Volhard[3]) schlug dann — auch für klinische Verwendung — ein Ölfrühstück vor, durch das in der Tat in einem erheblichen Prozentsatz der Fälle Galle und Pankreassaft aus dem Magen gewonnen wurden. Im klinischen Versuch erfolgt dieser Rückfluß nicht so gesetzmäßig, daß sich das Ölprobefrühstück für die Diagnostik der Pankreaserkrankungen allgemeiner eingeführt hätte. Statt des Öls haben andere Autoren Sahne oder Palmin verwendet. Diese Bemühungen

[1]) Jarno u. Vandorfy: Über das Regurgitieren von Duodenalinhalt in den Magen. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 14. — Jarno: Über den Rückfluß der Duodenalflüssigkeit in den Magen nach der periodischen Leertätigkeit. Wien. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 41. — Jarno u. Heks: Über den Chemismus des nüchternen Magens. Ebenda 1920, Nr. 27.

[2]) Boas: Zentralbl. f. klin. Med. 1889 u. 1890.

[3]) Volhard: Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 9.

sind jetzt überholt, da man durch die Duodenalsonde leichter, reiner und zuverlässiger Duodenalinhalt gewinnen kann.

Stuber[1]) hat die Ansicht vertreten, daß durch Rückfluß von Duodenalinhalt *„tryptische" Geschwüre im Magen* entstehen können. Hätte er recht, so müßten nach Gastroenterostomie sehr häufig Magengeschwüre entstehen, was den Tatsachen nicht entspricht. Andere (zuerst Boldyreff) sehen umgekehrt in einer Störung der normalen Rückflußvorgänge einen Umstand, der hohe Acidität im Magen und damit die Entstehung peptischer Ulcera begünstigt. Ähnlich glaubt z. B. auch Jarno[2]), daß die Rückflußvorgänge für die Genese des runden Magengeschwüres Beachtung verdienen. Auch einige nordamerikanische Autoren äußern neuerdings, ein Zuwenig an Rückfluß sei ungünstig für die Aciditätsnivellierung im Magen. Die sich ergebende hohe Inhaltsacidität begünstige oder verursache die Entstehung von peptischen Geschwüren. Ich verweise auf die Diskussion der Lehren von der Ulcuspathogenese in dem Beitrag von G. v. Bergmann in diesem Bande.

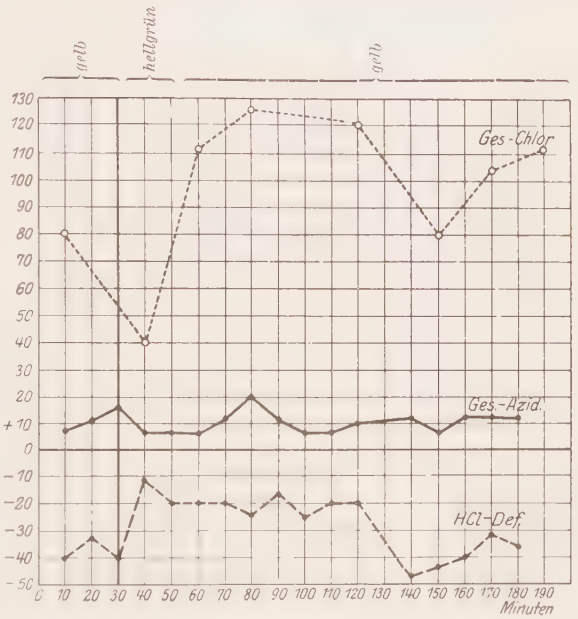


Abb. 207. Vermehrter Duodenalrückfluß infolge von Gastroenterostomie.

Dauernder Rückfluß von Duodenalinhalt ist pathologisch. Er kommt vor bei Verwachsungen und Verzerrungen des Zwölffingerdarms, z. B. manchmal bei Pericholecystitis. Ferner bei paretischer oder infiltrativer Pylorusinsuffizienz — so auch bei allgemeiner Gastroparese und bei tiefer Duodenalstenose. Öfters ist uns starker Gallenrückfluß bei Anaemia perniciosa aufgefallen (der vielleicht mit der Pleiocholie zusammenhängt?). Nach Emmo Schlesinger[3]) disponiert erhebliche Gastroptose zu verstärktem Duodenalrückfluß. Ferner gehört dauerndes Einfließen von Duodenalinhalt zum Magen nach Gastroenterostomie. Es ist zu beachten, daß bei dauerndem Duodenalrückfluß der Mageninhalt subacid sein kann, trotzdem normalsaures Sekret in normaler Menge gebildet wird (s. Abb. 207).

Die Verweilsondenmethode kann ferner benutzt werden zur Gewinnung von Proben reinen Magensaftes [Katsch[4])]. Man benutzt dafür die obenerwähnte

[1]) Stuber: Experimentelles Ulcus ventriculi. Zugleich eine neue Theorie seiner Genese. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 16, S. 295. 1914.

[2]) Jarno: Über die Entstehung des runden Magengeschwüres. Med. Klinik 1925, Nr. 35.

[3]) Schlesinger, Emmo: Über Gastro-, Pyloro-, Duodenoptose als Ursache des Einfließens von Darmsaft, Galle und Pankreassaft in den Magen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 75, H. 3/4, S. 2.

[4]) Katsch: Klinisches über den reinen Magensaft. Dtsch. Kongr. f. Inn. Med. 1924, S. 245.

„Nachsekretion". Zweckmäßig ist es allerdings, die zur Anregung der Sekretion in den Magen gebrachte Reizlösung nicht darin zu lassen, bis sie durch den Pylorus entleert wird, sondern sie kurz vor der Erreichung der Verdauungshöhe durch die Sonde nach außen zurückzusaugen. Der Sekretionsreiz wirkt dann noch nach. Und hochwertiger Verdauungssaft wird in den leeren Magen ergossen. Man kann auch „psychisch" die Sekretion anregen durch „Necken" mit schmackhaften Gerichten. Man kann statt des materiellen Appetitreizes eine entsprechende Suggestion in Hypnose erteilen, wie in den Versuchen von Heyer[1]) und von Bennett und Venabels[2]). Reize verschiedener Art und Intensität lassen sich anwenden und bewirken die Ergießung verschieden großer Saftmengen und die Ergießung *verschieden konzentrierten Saftes. Die Lehre von der starren Isochlorhydrie der Magendrüsen mußte durch diese Befunde fallen* (vgl. unten Kapitel Hyperchlorhydrie). Man kann auch die Einführung einer Reizlösung, durch deren etwa verbliebene Reste das Magensekret verdünnt wird, vermeiden, wenn man zur *Anregung der Sekretion eine subcutane Einspritzung von Histamin* verwendet. Das Histamin soll sekretinartig an der Drüsenzelle selbst angreifen oder an ihrer sympathischen Zwischensubstanz [Suda[3])]. Ich verweise weiter unten auf das Kapitel Achylie.

Das einzige, was häufig die Gewinnung reinen Magensekretes stört, ist der Duodenalrückfluß. Indessen erkennt man ihn an der Gallefärbung oder am Trypsingehalt. Man kann aber diesen Duodenalrückfluß auch durch ein *Doppelsondenverfahren* verringern, wie es Kalk[4]) vorgeschlagen hat. Es wird eine Duodenalsonde ins Duodenum eingeführt, dann eine zweite Sonde in den Magen [wir verzichten auf einmalige Einführung zweier festverbundener Sonden nach Barsony und Egan[5])]. Am liegenden Patienten wird dann unter dem konstanten Sog einer an beide Sonden angeschlossenen Wasserstrahlpumpe das Magen- bzw. Duodenalsekret abgesaugt. Der durch ein Manometer kontrollierte negative Druck soll 50—100 mm Quecksilber nicht übersteigen. Eine ähnliche Versuchsanordnung ist auch von Lim[6]) benutzt worden.

Bei derartiger Entnahme reinen Sekretes gewinnen wir Proben sehr verschiedener Salzsäurekonzentration bis zu einer Höchstgrenze von 0,5% Salzsäuregehalt. Das entspricht der Saftkonzentration, die bei der Untersuchung von Fistelkranken gefunden wurde. Allerdings sind gelegentlich noch höhere Konzentrationen angegeben worden. Z. B. fand Hornborg[7]) bei seinem 5jährigen Knaben mit Magenfistel Konzentrationen bis 0,66%.

Fraglos enthält das Verweilsondenverfahren auch gewisse *Nachteile* und Einseitigkeiten. Wir können *nur dünne Lösungen* verwenden, weil sich durch Speisebrocken die dünne Sonde oder die Öffnungen der Metallolive verstopfen würden. Freilich hat diese Verwendung dünner Lösungen, wenn sie klar und chemisch rein sind, wie der Alkoholprobetrunk von Ehrmann oder unsere Coffeinlösung, auch wiederum Vorzüge. Beimengungen jeder Art (Galle, Eiter, Blut) können leicht erkannt werden. Und auch die Untersuchung des *Magensediments* ist sehr erleichtert. Aber diese dünne Reizlösung bedeutet eine sehr geringe Aufgabe für den Magen. Zur Prüfung seiner Leistungsfähigkeit gegenüber den physiologischen Aufgaben, auf die es ankommt, zur Entscheidung der Frage: Suffizienz oder Insuffizienz der Magenfunktionen, müssen unter Umständen andere Verfahren mit herangezogen werden, die den

[1]) Heyer: Die Magensekretion beim Menschen unter besonderer Berücksichtigung der psychischen Einflüsse. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 27, S. 227. 1921.

[2]) Bennett u. Venabels: The effects of the emotions on gastric secretion and motility in the human being. Brit. med. journ. 1920, S. 662.

[3]) Suda: Experimentelle Untersuchungen über den Innervationsmechanismus der Magendrüsen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 251. Berlin: Julius Springer 1924.

[4]) Kalk u. Schöndube: Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 47; Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 36, S. 240.

[5]) Barsony u. Egan: Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 23, S. 863.

[6]) Lim, Matheson u. Schlapp: Quart. journ. of exp. physiol. Bd. 13, S. 333. 1923.

[7]) Hornborg: Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 15, S. 209. 1904.

Magen vor erheblichere Aufgaben stellen, z. B. das Probemahlzeitverfahren. Für die Beobachtung der Entleerungsvorgänge bietet ferner das Röntgenverfahren wichtige Ergänzungen. Bezüglich der gegenseitigen Ergänzung der verschiedenen Verfahren verweise ich auf ein Kapitel in meiner Handbuchdarstellung der Magenkrankheiten[1]).

Beanstandet kann es werden, daß bei unserem Verfahren die Reizlösung durch den Schlauch in den Magen gegossen wird. Auf diese Weise kommt, wie mit Recht behauptet wird, die „psychische" Safterregung nicht zur Wirkung. Verschiedene Autoren ziehen es deshalb vor, bei liegendem Schlauch die Reizlösung (z. B. den Alkoholprobetrunk, Tee [STRAUSS[2])] oder die Hafersuppe von KROHN[3]) trinken zu lassen. Dieser Einwand scheint zunächst sehr berechtigt, wird aber praktisch hinfällig. Die psychische Safterregung ist abhängig von der lustbetonten Aufnahme von Speisen. Diese Lustbetonung fehlt bei den meisten Menschen aber durchaus, wenn sie zwecks Magenuntersuchung bei liegender Verweilsonde, Speise oder Trank verschlucken. Bekannt ist, wie schwer überhaupt durch derartige Versuche die psychische Saftsekretion beim Menschen zu erweisen ist. Ehe die erwähnten Hypnoseversuche von HEYER und BENNETT (s. oben) bekannt wurden, gab es nicht wenige Zweifler, die die Ansicht vertraten, daß für den Menschen nicht dieselben Regeln in bezug auf die psychische Safterregung gelten, die PAWLOW am Hunde gefunden hat. Versuche, durch die das Vorkommen eines Appetitsaftes beim Menschen „widerlegt" wurden, muten heute geradezu naiv an. So erscheint es durchaus einleuchtend, daß in den Versuchen von SCHÜLE[4]) die mehrfach wiederholte Einführung des Magenschlauches stärker hemmend auf die Sekretion wirkt, als der Duft einer Tasse Kaffee sie anregt! In bezug auf „psychische" Erregung der Magensekretion einigermaßen gleiche Versuchsbedingungen an verschiedenen Patienten und Versuchspersonen zu schaffen, scheint mir überhaupt ziemlich illusorisch und der Grund dafür, weshalb auch eine Saftsekretion „aus reinen Vorstellungen" für den Menschen viel bezweifelt wurde [vgl. KREHL[5])]. Wir verzichten deshalb ganz bewußt bei dem Verweilsondenverfahren auf die Erregung jenes Zündsaftes. Das ist eine Unvollkommenheit. Aber man sei sich klar darüber, daß der „Appetitsaft", den das übliche Tee-Semmelfrühstück, im Krankenhaus verabreicht, erregt, auch höchst minimal ist. Will man den Appetitsaft und die, übrigens variable, „psychische" Erregbarkeit des Sekretionsmechanismus studieren, so muß man besonders hierauf gerichtete Verfahren anwenden, etwa im Sinne der CURSCHMANNschen[6]) Appetitmahlzeit oder in der Art, wie BULAWINZOW[7]) es durchführte. Am besten gelingen derartige Versuche, wenn die Versuchsperson von der bevorstehenden Schlaucheinführung gar nichts weiß.

Wichtig ist, zu erwähnen, *daß psychische Wirkungen sich nicht auf die erste oder Zündsaftphase der Magensekretion beschränken*, wie es nach der Darstellung von PAWLOW[8]), BABKIN[9]) usw. scheinen könnte. Durch unsere in die Tausende gehenden Verweilsondenversuche wissen wir, daß psychische Hemmungen und Bahnungen, die chemisch-erregenden Reflexe unterstützend, sich sehr deutlich

[1]) KATSCH: Handb. d. inn. Med. v. BERGMANN-STAEHELIN Bd. III, 1. Teil, S. 270.
[2]) STRAUSS u. STEINITZ: Die fraktionierte Ausheberung. Sammlung ALBU-STRAUSS. Halle a. S.: Carl Marhold 1927.
[3]) KROHN: Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 154, S. 857. 1917.
[4]) SCHÜLE: Inwieweit stimmen die Experimente von PAWLOW am Hunde mit den Befunden am normalen menschlichen Magen überein? Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 71. 1901.
[5]) KREHL: Pathologische Physiologie. 10. Aufl., S. 544. 1920.
[6]) CURSCHMANN: Über die Appetitmahlzeit als Probeessen. Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. S. 223. Wiesbaden 1910; Arch. f. klin. Med. Bd. 101, H. 5/6.
[7]) BULAWINZOW: Inaug.-Dissert. Petersburg 1903; zitiert nach BABKIN.
[8]) PAWLOW: Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden: Bergmann 1898.
[9]) BABKIN: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. Berlin: Julius Springer 1914.

auch während der sog. II. Saftphase auswirken können. Trotzdem bei unserer Versuchsanordnung die psychische Saftsekretion keine Rolle spielen sollte, kennen wir das von Grandauer[1]) beschriebene Phänomen der „Schlauchangst" sehr gut. Es ist nicht selten, daß erregbare Patienten bei der ersten Prüfung des Magenchemismus eine gedrückte oder achylisch scheinende Kurve liefern, während sie bei späteren Wiederholungen regelmäßig normale Saftproduktion aufweisen.

3. Die Acidität des Mageninhaltes.

Der Sinn der Aciditätsbestimmungen im Mageninhalt hat sich unter dem Einfluß physikalisch-chemischer Lehren stark geändert. — Auch wenn nach einigem Hin und Wieder das heute von uns geübte Titrationsverfahren mit zwei Indicatoren (Phenolphthalein und Dimethylamidoazobenzol) dem alten, seit Jahrzehnten üblichen vollkommen ähnlich sieht. Zu wenig beachtet war früher, daß wir durch den progressiven Zusatz von Natronlauge, der beim Titrieren erfolgt, auch progressiv die Dissoziation verändern. Infolgedessen hat das auf diese Weise gemessene *Alkali-Bindungsvermögen* zu der wirklichen Reaktionslage des Mageninhaltes, d. h. seiner Wasserstoffionenkonzentration, *nur unter ganz bestimmten Bedingungen* eine einigermaßen feste Beziehung. Da nun für die fermentativen Vorgänge im Magen allein die wirkliche Reaktionslage, die „aktuelle Acidität", d. h. die Wasserstoffionenkonzentration, entscheidend ist, mußte dem alten Verfahren, kurz gesagt, der schwere Vorwurf gemacht werden, daß durch das Meßverfahren selbst (Veränderung der Dissoziation) das zu Messende (die Wasserstoffionenkonzentration) verändert würde.

Zwei Möglichkeiten ergaben sich, das Aciditätsbestimmungsverfahren dieser veränderten Lage unserer Auffassungen, die besonders durch A. Müller[2]), Sörensen[3]), Michaelis und Davidson[4]) auseinandergesetzt war, anzupassen. Der eine, naheliegendere Weg bestand darin, Meßverfahren einzuführen, die wirklich die Konzentration der Wasserstoffionen im unveränderten Mageninhalt anzeigen. Dieser Weg ist denn auch vorwiegend von physikalisch-chemisch orientierten Autoren vorgeschlagen worden. In Betracht kommt nicht nur das elektrometrische *Gaskettenverfahren*, dessen breite praktische Anwendung wegen seiner Umständlichkeit und der Kostspieligkeit der Methode von vornherein unwahrscheinlich war, sondern verschiedene Indicatorenverfahren mit *Indicatorreihen*, die zum Teil in recht handlicher, durchaus auch praktisch verwendbarer Form (wenigstens für Kliniken) ausgearbeitet worden sind. Ich verweise z. B. auf die Arbeit von Lanz[5]) und auf das Verfahren von Michaelis und Fritz Müller[6]), das ich selber lange Zeit angewendet habe. Ein besonders einfaches Verfahren hat Sahli[7]) angegeben. Er bezeichnet es als *„Titration der Indicatorlösung"*. Es besteht darin, daß eine Probe Magen-

[1]) Grandauer: Über den hemmenden Einfluß der Psyche auf die Sekretion des menschlichen Magens. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 101, H. 3/4, S. 302.

[2]) Müller, A.: Med. Klinik 1909, Nr. 38; Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 88, S. 522 u. Bd. 94, S. 27. 1908.

[3]) Sörensen: Biochem. Zeitschr. Bd. 21, S. 131. 1909.

[4]) Michaelis: Die Wasserstoffionenkonzentration. Berlin 1914.

[5]) Lanz: Über die Prüfung der Magenfunktionen mit dem Alkoholphenolphthaleinprobefrühstück. Arch. f. klin. Chir. Bd. 115, S. 294. 1921; Schweiz. med. Wochenschr. 1921, Nr. 46.

[6]) Michaelis u. Fritz Müller: Eine Indicatorenmethode zur Aciditätsmessung im Magen- und Darmsaft beim Erwachsenen und beim Säugling. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 26, S. 149. 1922.

[7]) Sahli: Über die Bestimmung der freien Säure des Magensaftes durch „Titration der Indicatorlösung", insbesondere unter Verwendung von Methylviolett und Lackmus. Schweiz. med. Wochenschr. Jg. 54, Nr. 1, S. 1. 1924.

inhalts mit Methylviolett versetzt wird und nun ein zweites, Aqua dest. enthaltendes Röhrchen, das mit demselben Farbstoff beschickt ist, mit $^1/_{10}$-Normalsalzsäure bis zur Farbengleichheit titriert wird. Dies Verfahren erinnert also in der Durchführung an die alte „Titration der freien Salzsäure", ist aber prinzipiell anders, insofern während der Titration der zu untersuchende Mageninhalt und mithin dessen Dissoziation nicht verändert wird.

Ein *zweiter Weg der Anpassung an die modernen physikalisch-chemischen Auffassungen* wurde von Katsch und Kalk[1]) vorgeschlagen. Er scheint in der klinischen Praxis sich jetzt ziemlich allgemein durchzusetzen. Es wird ausgegangen von dem Gedanken, daß die Salzsäure als starke Mineralsäure in rein wäßriger Lösung so gut wie maximal dissoziiert ist. Nach Angaben von Ostwald ist $^n/_{10}$ HCl zu 95%, $^n/_{100}$ HCl zu 98%, $^n/_{1000}$ HCl zu 99% dissoziiert; nach Angaben von Michaelis $^n/_{10}$ HCl zu 84%, $^n/_{100}$ HCl zu 95%, $^n/_{1000}$ HCl zu 97% (zitiert nach Sahli). Wenn man daher als Reizlösung zur Prüfung des Magenchemismus eine völlig eiweiß- und salzfreie Lösung verwendet (z. B. 0,2 Coffeinum purum auf 300 Wasser), so kann man mit einer annähernd maximalen Dissoziation der Salzsäure rechnen. Und die sog. Zahl für freie Säure, die wir nach altem Stil durch Titration mit Natronlauge erhalten, steht *unter diesen Bedingungen* in einer relativ festen Beziehung zur wahren Acidität des untersuchten Mageninhaltes. Der Nachweis hierfür läßt sich erbringen, indem man Mageninhalte einerseits mit dem Töpferschen[2]) Reagens (Dimethylamidoazobenzol) titriert, anderseits die Sahlische Titration der Indicatorlösung anwendet. Dies haben auf meine Veranlassung Kalk und Kugelmann[3]) an größerem Material durchgeführt, zum Teil auch in Kurvenform mit der Verweilsondenmethode. Es ergab sich, daß Sahlikurve und Töpfertitrationskurve fast parallel laufen (s. Abb. 208). Aus diesen Überlegungen und Feststellungen heraus hat es wenig Sinn, eine salz- und eiweißfreie Reizlösung zu verwenden (Alkoholprobetrunk) und dennoch genaue p_H-Bestimmungen anzustreben durch eine Indicatorenmethode, wie in der Arbeit von Lanz[4]). Das hat kürzlich auch Leddig[5]) in physikalisch-chemisch exakter Weise begründet.

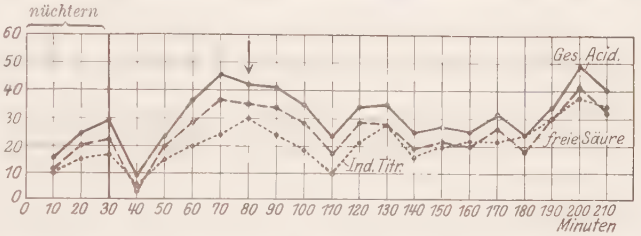


Abb. 208. Die Sahlische „Titration des Indicators" und die Titration des Mageninhaltes sind nebeneinander durchgeführt. Bei Verwendung von eiweiß- und salzfreier Reizlösung laufen beide Kurven parallel.

Es scheint zunächst nichts dagegen zu sein, trotz Verwendbarkeit der alten Titration (unter den von uns gewählten Bedingungen) das theoretisch Korrektere und auch einfache

[1]) Katsch u. Kalk: Statik und Kinetik des Magenchemismus. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 32, H. 5/6. — Katsch u. Kalk: Zum Ausbau der kinetischen Methode für die Untersuchung des Magenchemismus. Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 46. — Kalk u. Kugelmann: Ebenda 4. Jg., Nr. 38. 1925.

[2]) Töpfer: Eine Methode zur titrimetrischen Bestimmung der hauptsächlichsten Faktoren der Magenacidität. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 19, S. 104.

[3]) Kalk u. Kugelmann: Titration, Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration und „Titration des Indicators". Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 38.

[4]) Lanz: Zitiert auf S. 1134.

[5]) Leddig: Ergebnisse elektrometrischer Titration des Mageninhaltes. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 147, S. 1. 1925.

neue Titrationsverfahren nach Sahli regelmäßig auch für den Alkoholprobetrunk oder die Coffeinreizlösung anzuwenden. Dem stehen einige praktische Nachteile entgegen. Für die Sahlische Titration muß der Mageninhalt filtriert werden. Das ist störend, wenn relativ kleine Inhaltsmengen zur Verfügung stehen. Bei trüben Mageninhalten ist es schwer, den Farbengleichheitspunkt zu bestimmen. Für superacide Mageninhalte entsteht bei der Sahlischen Titration eine weitere Ungenauigkeit: Titriert man mit $^1/_{10}$-Normalsalzsäure, so muß man zu dem zu titrierenden Indicatorröhrchen soviel Titrationsflüssigkeit hinzufügen, daß die Indicatorlösung im Titrationsröhrchen viel stärker verdünnt wird als in dem Vergleichsröhrchen mit Mageninhalt. Die Vergleichung wird ungenau. Man muß allenfalls $^1/_1$-Normalsalzsäure nehmen. Das verpflichtet jedoch wieder (s. bei Kalk u. Kugelmann) zur Verwendung von Mikrobüretten.

Auch wenn man das klassische Ewald-Boassche Tee-Semmelprobefrühstück verwendet, das ja *relativ* eiweiß- und salz*arm* ist, bleibt die Töpfertitration verwendbar, d. h. ihr Ergebnis steht in Beziehung zur wahren Acidität des untersuchten Mageninhaltes. Dagegen muß ein unmittelbar auf die Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration gerichtetes Verfahren herangezogen werden, sobald man eine Probemahlzeit oder Probesuppe verwendet, die reichlich Salze und Eiweißstoffe enthält. Der Vorteil der *Verwendung einer eiweiß- und salzfreien Lösung*, für die wir uns eingesetzt haben, ist deshalb nach unserem Ermessen ein ganz entscheidender und repräsentiert die *einfachste Anpassung* an die modernen Lehren der physikalischen Chemie. Die von uns vorgeschlagene Vereinfachung der Versuchsbedingungen trägt gleichsam schon früher geübter Kritik Rechnung.

So schreibt Krehl[1]): „Das Methodische ist für die Beurteilung und das Verständnis der Magenverdauung des Menschen vorerst noch von erheblicher Komplikation und recht großer Unklarheit, weil die Form der Nahrung, die zur Erregung der Saftabsonderung gereicht zu werden pflegt, bedeutende Schwierigkeiten schafft." Und ähnlich sah Schade[2]) Fortschritte voraus, „wenn man versucht, von maximal einfachen Bedingungen auszugehen, z. B. anstatt des klinischen Probefrühstückes vorerst nur einstoffliche, in ihren physikochemischen Eigenschaften gut definierte Lösungen zur Darreichung zu verwenden".

In pathologischen Fällen kommt es vor, daß im Magen selbst Blut, Eiter, Krebssaft oder sehr reichlich Schleim (manche Gastritisformen) ausgeschieden wird. Dann wird durch das anwesende *Eiweiß* die Dissoziation der Salzsäure verändert und verändert sich laufend bei der Titration. In diesen Fällen wird das Titrationsverfahren ungenau, insoweit es im Hinblick auf eine Schätzung der aktuellen Acidität Verwendung findet. Diese Fälle werden indessen leicht erkannt. Einerseits sind die erwähnten Beimengungen oft mit bloßem Auge erkennbar. Anderseits werden sie sofort bemerkt dadurch, daß ein erheblicher Abstand entsteht zwischen den Kurven, die durch Titrierung mit Dimethylamidoazobenzol einerseits und mit Phenolphthalein anderseits gewonnen werden. Auch aus diesem Grunde haben wir die Doppeltitration beibehalten. Die beiden üblichen Indicatoren unterscheiden sich nicht nur dadurch, daß ihr Farbumschlag bei etwas anderer Reaktionslage erfolgt, sondern auch dadurch, daß der Umschlagspunkt des Phenolphthaleins sehr viel stärker als der des anderen Indicators durch die Anwesenheit von eiweißartigen Körpern beeinflußt wird. Phenolphthalein hat einen großen „Eiweißfehler", d. h. je mehr Eiweiß in der zu titrierenden Lösung vorhanden ist, desto mehr verschiebt sich der Umschlagspunkt des Phenolphthaleins nach der alkalischen Seite. Infolgedessen laufen die Kurven der beiden Indicatoren auseinander, sobald trotz Verwendung einer eiweißfreien Reizlösung Eiweißstoffe in den Mageninhalt geraten (s. Abb. 209).

[1]) Krehl: Pathologische Physiologie 1920, 10. Aufl., S. 542.
[2]) Schade: Die physikalische Chemie in der Inneren Medizin. S. 244. Dresden u. Leipzig: Theod. Steinkopff 1920.

Bereits die Vermehrung der Magensaftkolloide gegen Ende der Magenverdauung macht sich öfters in einem leichten Auseinanderbiegen der Kurven geltend und tritt besonders deutlich hervor bei manchen Gastritiden mit lebhafter Schleimbildung. Offenbar spielt übrigens die Anwesenheit organischer Säuren für das Auseinanderweichen der beiden Indicatorkurven ebenfalls eine Rolle. Von Eiweißbeimengungen hängt ebenfalls das „Salzsäuredefizit" ab, das die Dimethylamidoazobenzolkurve bei manchen achylischen Mägen anzeigt. Ausgesprochenes Salzsäuredefizit findet sich daher sehr viel häufiger bei Krebsmagen als bei gutartiger Anacidität.

Aus diesen Gründen behalten wir die Doppeltitration mit zwei Indicatoren bei. Durch mehrjährige Erfahrungen stehen wir in dieser Frage jetzt anders als zur Zeit der ersten Arbeit von KATSCH und KALK[1]). Damals schien uns die Töpferkurve entbehrlich.

Für das sehr eiweißarme EWALD-BOASSche Probefrühstück ist zur Erkennung pathologischer Eiweißbeimengungen und organischer Säuren die Doppeltitration mit den beiden Indicatoren ebenfalls anwendbar. Sie ist dagegen sinnloser bei der LEUBEschen Probemahlzeit oder etwa bei der diagnostischen Eiersuppe (SAHLI), dem Bouillonprobefrühstück (MINZ) usw.

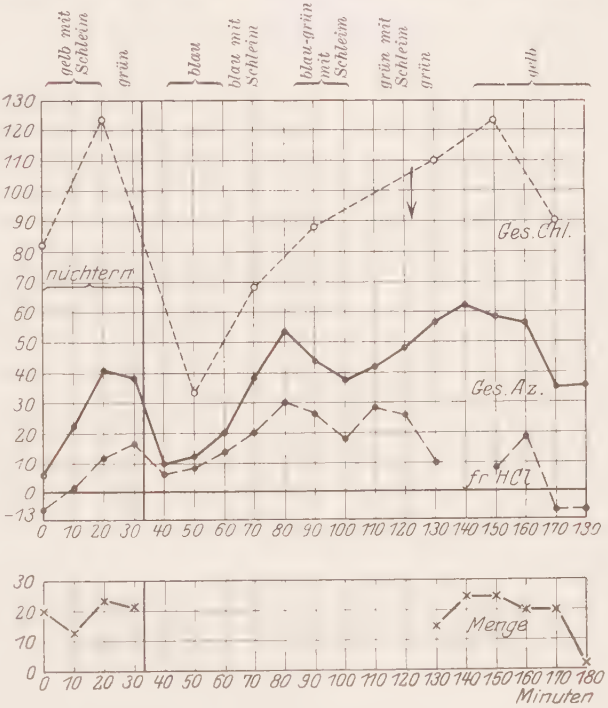


Abb. 209. Infolge von reichlicher Schleimbildung laufen Phenolphtaleinkurve und Töpferkurve auseinander.

Die Methoden sind die alten. Gewandelt sind die Vorstellungen, die wir damit verbinden und die Schlüsse, die wir aus den Ergebnissen der alten Methodik ziehen.

Ein Wort ist noch zu sagen über die Titration der sog. „Gesamtacidität", etwa mit Phenolphthalein. Vom physikalischen chemischen Standpunkt könnte dieser Begriff als wertlos erscheinen und ist auch vielfach so angesehen worden. Trotzdem ist in Klinik und ärztlicher Praxis zäh daran festgehalten worden. Es ist zwar richtig, daß die Gesamtacidität nichts aussagt über die Wasserstoffionenkonzentration im Magen. Sie ist keine Reaktionsmessung. Dagegen steht sie in Beziehung zur Menge der vorhandenen Moleküle, die $H^{\cdot}$ abspalten können. Sind andere Säuren als HCl nicht im Magen anwesend — was oft zutrifft, so hängt die Gesamtacidität ab von der Menge der vorhandenen HCl-Moleküle. Die Gesamtacidität bestimmt „die bis zum Untersuchungsmoment geleistete molekulare Sekretionsgröße" [KATSCH und KALK[1])]. Ich verweise auf nähere Ausführungen in meiner Handbuchdarstellung der Magenerkrankungen (Handb. d. inn. Med. Bd. III, 1. Teil, S. 375. Berlin: Julius Springer 1926).

[1]) KATSCH u. KALK: Zitiert auf S. 1120.

4. Pathologie des Magenchemismus.

Die Pathologie des Magenchemismus soll in drei kurzen Abschnitten skizziert werden. Der erste hätte zu handeln von den Störungen der Aciditätsregulierung: Superacidität und Subacidität des Magenchemismus. Diese Veränderungen decken sich nicht mit den Veränderungen der Salzsäurekonzentration im reinen Sekret, von denen weiter unten im nächsten Kapitel zu handeln sein wird.

An zweiter Stelle würden die Störungen der Verflüssigung und Aufbereitung, die Alterationsinsuffizienzen des Magens zu behandeln sein. Ein dritter Abschnitt ist den Veränderungen des Magenchemismus zu widmen, die sich im Gefolge von Expulsionsinsuffizienz einstellen.

Die Aciditätsregulierung im Mageninhalt.

Ein starker Hinweis darauf, daß eine Aciditätsregulierung im Magen nicht nur als zufälliges Ergebnis, sondern als wirkliche Einrichtung besteht, wird geliefert durch die Beobachtungen verschiedener Autoren, die Säuren von bekannter Konzentration in den Magen einführten und nach einiger Zeit feststellten, daß der Säuregrad des Inhalts abgenommen hatte. Solche Beobachtungen kennen wir von Ewald und Boas, von Jaworski[1]), von Migai[2]) und neuerdings von Vandorfy[3]). Der Verlauf vieler Aciditätskurven weist auf solche Mechanismen hin. Früher ist viel von einer „Verdünnungssekretion" [Roth und Strauss[4])], wenn auch in einem anderen, zum Teil etwas unklaren Sinne, gesprochen worden.

Dieser Regulierung, die vermutlich den Zweck hat, diejenige aktuelle Acidität im Mageninhalt aufrechtzuerhalten, die annähernd dem Optimum für den peptischen Prozeß entspricht (zwischen $p_H = 1{,}5—2{,}0$), die aber auch als *Selbstschutzeinrichtung* gegen die peptische Andauung der Magenschleimhaut angesehen worden ist — stehen mehrere Mechanismen zur Verfügung, die wir kurz hier zusammenfassen.

1. *Variation der Konzentration des Magensekrets.* Dieses Variieren wird zwar heute noch von der Mehrzahl der Autoren — die hierin Pawlow folgen — bestritten. Es ist jedoch nach meiner Überzeugung erwiesen (s. das folgende Kapitel über die Pathologie der Magensaftbildung). Ich befinde mich hier in völliger Übereinstimmung mit Rosemann, der im physiologischen Lager als erster [1907[5])] sich gegen die Lehre von der stets gleichen Konzentration des Magensaftes mit Klarheit und auf Grund von Tatsachen ausgesprochen hat. Ich verweise deshalb auch auf Rosemanns Darstellung in diesem Handbuche. Dieses Variieren der Konzentration erfolgt (wenigstens teilweise) dadurch, daß das Verhältnis der Salzsäure und der Chloride im Magensaft sich verändert.

2. *Variation der Sekretmenge.* Reichliche Ergießung von Sekret, auch wenn man eine stets gleichbleibende Konzentration annimmt, steigert die Acidität des Inhaltes. Diejenigen Autoren, die, Pawlow und vor allem Bickel[6]) und Rubow[7]) folgend, ein Variieren der Salzsäurekonzentration im Saft leugnen, müssen ganz vorwiegend die Variationen der Sekretmenge heranziehen, um die in der Physiologie und besonders in der Pathologie vorkommenden Schwankungen der Reaktionslage und des Salzsäuremolekülgehaltes im Mageninhalt zu erklären.

[1]) Jaworski: Medycyna 1887, Nr. 1 u. 2.
[2]) Migai: Über Veränderungen von Säurelösungen im Magen. Dissert. Petersburg 1909.
[3]) Vandorfy: Verhandl. d. dtsch. Ges. f. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankh. Wien 1925.
[4]) Roth u. Strauss: Untersuchungen über den Mechanismus der Resorption und Sekretion im menschlichen Magen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 37, S. 144.
[5]) Rosemann: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 118, S. 467. 1907.
[6]) Bickel: Dtsch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 46.
[7]) Rubow: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 13, Nr. 36, S. 1.

3. *Variation des Abflußtempos.* Schnelle Entleerung des Mageninhaltes kann Aciditätssteigerung bewirken, indem der angeregte Sekretstrom nur einer verhältnismäßig geringen Verdünnung durch die aufgenommene (schon weiter transportierte) Speise unterliegt — nach dem Prinzip der sog. Nachsekretion (vgl. das vorige Kapitel). Anderseits kann verlangsamter Abfluß bei Pförtnerverengung oder Austreibungsschwäche bewirken, daß die Acidität nur langsam in träger Kurve ansteigt — Typus der spätaciden Kurve.

4. *Abstumpfung der sezernierten Salzsäure.* Hierfür stehen — abgesehen von eingeführten und bei der Magenverdauung entstehenden alkalischen Gruppen — an Bindungsstoffen zur Verfügung:

a) Magenschleim,

b) alkalisches Pylorussekret,

c) rückfließende Duodenalsekrete.

Diese sind wohl, von säurebindenden Nahrungsstoffen abgesehen, der erheblichste Alkalisierungsfaktor.

Es sind zunächst nur, allgemein gesprochen, Störungen oder Veränderungen dieser Aciditätsregulierung, die wir ermitteln, wenn wir im Mageninhalt Superacidität oder Subacidität feststellen. Welchen Faktoren Schuld zu geben ist, bedarf jeweils besonderer Analyse, die nicht immer einfach, oft gar nicht durchführbar ist.

Superacidität.

Die vielbeklagte Verschwommenheit des Begriffes Superacidität ist historisch zu verstehen. Nicht nur wurde oft Magen*inhalt* und Magen*sekret* mangelhaft differenziert — weil man sich auffallenden Säuregehalt eines Mageninhaltes nur durch eine „qualitative Sekretionsstörung" [Riegel[1])] erklären konnte — sondern der Begriff Superacidität enthielt für die älteren Magenkliniker mehr als die einfache objektive Feststellung eines hohen Säuregehaltes im Ausgeheberten. Er war eng verknüpft mit gewissen subjektiven „Säurebeschwerden" — Sodbrennen und saurem Aufstoßen — und galt als deren Ursache. Als dann Fälle beobachtet wurden mit hohen Säurewerten ohne Beschwerden — nannte man sie „latente Superacidität". Umgekehrt sprach Strauss von „Hyperaciditas larvata", wenn bei normalen Säurewerten die Klagen des alten Säuresyndroms vorhanden sind. Dieses Pendeln des Begriffes zwischen einer objektiven Feststellung und gewissen, keineswegs obligat zugeordneten Beschwerden, geht bis in neueste Darstellungen. So spricht Einhorn[2]) von „pathologischer Superacidität" (mit Beschwerden) und kennt daneben Superacidität als nicht morbide Variante. Kuttner[3]) schreibt — „während Hyperchlorhydrie überhaupt keine Säurebeschwerden zu verursachen braucht, gibt es Fälle von sog. Achylia gastrica simplex, die unter dem Bilde der Hyperchlorhydrie verlaufen können". Hier ist Hyperchlorhydrie einmal gebraucht für eine chemische Feststellung, einmal für einen Symptomenkomplex. Auf die Verwirrung im Gebrauch der Ausdrücke Superacidität und Subacidität hat besonders auch Fuld[4]) hingewiesen.

Größere Klarheit der Begriffe ist unbedingt wünschenswert. Ich habe in meiner Handbuchdarstellung vorgeschlagen, den klinischen Komplex der sog. Säurebeschwerden, die zwar oft bei Superacidität des Mageninhaltes, aber auch bei normalem oder subacidem Chemismus getroffen werden und z. B. mit dem

[1]) Riegel: Erkrankungen des Magens. Wien u. Leipzig: Alfred Hölder 1908.

[2]) Einhorn: Deseases of the Stomach. New York: Will. Wood & Co. 1896 u. 1920.

[3]) Kuttner: in Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten von Kraus u. Brugsch Bd. V. 1921.

[4]) Fuld: in Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten von Kraus u. Brugsch Bd. V. 1921.

Regurgitieren von ätzendem Duodenalsaft zusammenhängen können, mit dem noch unbelastenden Ausdruck „Acidismus" zu belegen. *Superacidität bleibt dann eine objektive chemische Feststellung im Mageninhalt* — gleichviel, ob *Acidismus*, gleichviel, ob Beschwerden oder irgendein Kranksein sich damit verbinden. Diese leicht zu erhebende objektive Feststellung im Mageninhalt (Superacidität) ist wiederum zu unterscheiden von der schwerer feststellbaren, jedoch öfters zu *erschließenden Plusvariation der Salzsäurekonzentrierung im reinen Sekret, auf die sinngemäß die Bezeichnung Hyperchlorhydrie* anzuwenden ist und von der im nächsten Kapitel zu handeln sein wird.

Mit dem alten Begriff Superacidität verband sich noch folgendes: Man stellte sich vor, daß eine zu große Konzentration aktiver, freier Säure im Magen sekundär Schädigungen der Schleimhaut und Ulcera peptica herbeiführe. Superacidität war gegenüber dem Ulcus das primäre Leiden, sei es, daß man das abnorm saure Sekret sich als Produkt einer entzündeten Schleimhaut vorstellte (Gastritis acida) oder durch nervöse Funktionsstörungen (Sekretionsneurosen). Deshalb war es logisch, wenn die meisten älteren Autoren die objektive Feststellung einer Superacidität abhängig machen wollten von der „freien Salzsäure", nicht von der Gesamtacidität, da die „gebundene Säure" ja für die angenommene Ätzwirkung nicht in Betracht kam. In folgerichtiger Umwertung dieser älteren Vorstellungen — entsprechend unserer jetzigen chemisch-physikalischen Lehre — würde man heute nicht den anfechtbaren Begriff der durch Titration bestimmten „freien Salzsäure" als Kriterium wählen, sondern die wahre „aktuelle Acidität", d. h. die Wasserstoffionenkonzentration, sei es, daß man „die Wasserstoffzahl" oder ihren Logarithmus, den Wasserstoffexponenten (p_H) als Maß benutzt. Dieser Vorschlag ist denn auch tatsächlich gemacht worden [Michaelis, Fuld, Löhning[1])]. Es kann dafür geltend gemacht werden, daß für alle chemischen und biologischen Prozesse die Wasserstoffzahl das Entscheidende ist, nicht irgendein anderer Begriff von Acidität. So wird denn von diesen Autoren von Superacidität gesprochen, sobald die Wasserstoffionenkonzentration im Mageninhalt größer ist, als etwa dem Pepsinoptimum entspricht. Also bei p_H-Werten, die kleiner als 1,5 oder 1,7 oder 1,3 sind — die Grenze wird etwas verschieden angenommen.

Da wir heute eine *Krankheit „Superacidität"* nicht mehr gelten lassen, ebensowenig wie eine ausschlaggebende pathogenetische Bedeutung der Superacidität für das Ulcus — so können wir dem Begriff Superacidität einen etwas veränderten Inhalt geben: wir können ihn statt auf die Ätzkraft der Säure — auf die Menge der im Magen anzutreffenden Salzsäuremoleküle beziehen. Damit wird die Gesamtacidität als Maßstab verwendbar, von der aus praktischen Gründen schon früher von sehr vielen Autoren die Kennzeichnung „Superacidität" abhängig gemacht worden ist. Voraussetzung ist allerdings, daß man die Gesamtacidität auf sezernierte HCl-Moleküle und somit auf etwas von den Magendrüsen Geleistetes beziehen darf — wie es in der Tat beim Probefrühstück der Fall ist und noch reiner bei Verwendung reiner Reizlösungen. Nicht ohne weiteres dagegen darf man die Gesamtacidität nach Probemahlzeit oder im Stauungsinhalt nur auf HCl beziehen. Sobald Eiweißstoffe oder organische Säuren anwesend sind (Milchsäureprobe!), bezieht sich die Gesamtacidität nicht mehr allein auf gebildete HCl. Man kann sich praktisch auch so verhalten, daß man dann von Superacidität spricht, wenn ein Mageninhalt kongopositiv ist und seine Gesamtacidität nach Probefrühstück oder Alkoholprobetrunk oder Coffeinreizlösung 70 überschreitet. Wendet man das Verweilsondenverfahren an, so darf die Gesamt-

[1]) Löhning: Therapie des praktischen Arztes, hrsg. von Eduard Müller. Berlin: Julius Springer.

acidität als Maßstab der Superacidität gelten, solange die Töpferkurve (Kurve der „freien Säure") in nahem Abstand (weniger als 15) parallel läuft. Ein Auseinanderlaufen der beiden Kurven deutet ja auf Anwesenheit von eiweißartigen Stoffen, Eiweißbruchstücken oder organischen Säuren hin.

Was wir auf diese Weise gewinnen, ist nicht etwa nur, daß wir die bequeme und eingebürgerte Titration beibehalten können, sondern unsere Einzelbefunde werden schattierungsreicher. Das gilt vor allem, wenn man mit der Verweilsondenmethode Aciditätskurven gewinnt. Die p_H-Werte sind klinisch nicht recht ergiebig, nicht anschaulich. Ein Logarithmus ist an sich niemals anschaulich. Wir haben Jahr und Tag bei unseren Untersuchungen neben der Titrationsacidität den p_H-Wert fortlaufend bestimmt und kurvenmäßig registriert. Gerade für das Superaciditätsproblem zeigt sich, daß wir bei ausschließlicher Registrierung der p_H-Werte keine schattierungsreichen und anschaulichen Befunde gewinnen. Wir können mit Indicatorskalen nur Werte bis höchstens $p_H = 1{,}1$ bestimmen. Haben wir es, wie es bei unserer Methodik der Fall ist, mit nahezu wässeriger Salzsäurelösung und mithin nahezu maximaler Dissoziation der Salzsäure zu tun, so entspricht dieser Wert $p_H = 1{,}1$ etwa einer Salzsäurekonzentration von 0,3%, und einer Titrationsacidität von 86. Höher liegende Werte kommen im Mageninhalt und erst recht im Magensaft sehr wohl vor (bis 0,5% und höher). Und sie sind es gerade, die uns interessieren. Aber die zugehörigen p_H-Werte bewegen sich in dem winzigen Zwischenraum zwischen 1,1 und 1. Zur Veranschaulichung dieser Verhältnisse verweise ich auf die Abbildung einer typischen superaciden Kletterkurve [vgl. Abb. 200 S. 1122 und vgl. die Arbeit von Kalk und Kugelmann[1])]. Dem anschaulichen und charakteristischen Bild der zackigen Titrationskurve entspricht ein einförmiger und ziemlich nichtssagender Verlauf der p_H-Werte, der ausschließlich aussagt, daß eine hohe Wasserstoffionenkonzentration im Magen vorhanden ist.

Für die klinische Einwertung der einzelnen Fälle mit Superacidität ist, sobald man mit der Verweilsondenmethode arbeitet, nicht nur der einmalige Gipfel der Aciditätskurve und seine Höhe ausschlaggebend, sondern auch, ob die Kurve längere Zeit auf erheblicher Höhe verweilt, oder in mehreren Zacken die (konventionelle aber praktisch brauchbare) Grenzzahl 70 überschreitet. *Man soll sich nicht so sehr an eine einzelne Zahl halten, sondern das ganze Kurvenbild mit seinen Verlaufsarten*, seiner Durchschnittshöhe, der Steilheit des Anstieges usw. heranziehen. Bezüglich weiterer Einzelheiten verweise ich auf meine Handbuchdarstellung der Magenkrankheiten (Julius Springer 1926).

Vorkommen. Superacidität ist, wie man seit Kussmauls Zeiten weiß, ein sehr häufiges, aber nicht obligatorisches Begleitzeichen des Ulcus ventriculi, besonders des pförtnernahen und ganz besonders des Ulcus duodeni, dessen Klinik ja erst später entstand. Die Angaben über Häufigkeit beim Ulcus sind bei verschiedenen Autoren nicht übereinstimmend. Zum großen Teil hat die Verschiedenartigkeit der Beobachtungen ihren Grund in ungleicher Methodik. Vor allem der Zeitpunkt der Ausheberung nach dem Probefrühstück spielt eine große Rolle. Auch wird nicht von allen Untersuchern unter Superacidität dasselbe verstanden. Und schließlich sind durch die Ulcus-Gastritis, die fast regelmäßig gleichzeitig vorhanden ist (sie ist nach unserem Erachten sekundär), tatsächlich die Säurebildungsverhältnisse beim Ulcus sehr variabel. Ein Eingehen auf die einzelnen Statistiken bietet an dieser Stelle deshalb wohl kaum Interesse.

Durch akute Reizung der Magenschleimhaut, wie sie durch Alkoholmißbrauch oder Überwürzung der Speisen zustande kommt, kann eine „Gastritis acida"

[1]) Kalk u. Kugelmann: Zitiert auf S. 1135, Fußnote 3.

entstehen, bei der neben reichlicher Schleimbildung vorübergehend ein hoher Säuregehalt des Magens festzustellen ist. Auch subchronisch findet man solche Verhältnisse.

Superacidität bei beginnendem Carcinom wird gelegentlich beobachtet. Es handelt sich in diesen Fällen wohl immer um Pförtnerkrebse. Dieser Tatbestand wird leicht verkannt. Es spricht eine Superacidität nur gegen Vorhandensein eines *fortgeschrittenen* Magenkrebses.

Bei manchen Konstipationen, auch bei chronischer Appendicitis wird Superacidität gefunden. In diesen Fällen vielleicht vorwiegend als Folge der verlangsamten Magenentleerung. Auch bei akuter oder frischer Cholecystitis findet man nicht selten Superacidität, während für das chronische Gallensteinleiden ein Magensaftmangel vielmehr typisch ist. Der Zusammenhang zwischen Cholangiopathie und diesen Veränderungen des Magenchemismus ist nicht geklärt.

Superacidität findet sich ferner bei nicht ganz wenigen normalen, magengesunden Menschen, die keinerlei Beschwerden haben. Verhaegen[1]) hat besonders darauf hingewiesen, und bei keinem der neueren Magenkliniker fehlen Angaben darüber (Boas, Einhorn, Kuttner u. a.). Man könnte natürlich behaupten, bei diesen Individuen liege ein Reizstadium der Gastritis vor. Schädigungen irgendwelcher Art werden ja den meisten Mägen zugemutet. Aber es fehlt jeder Beweis dafür, daß es sich in all solchen Fällen wirklich um eine Schleimhautentzündung handelt. Aus allgemein medizinischen Gründen ist es mir auch viel wahrscheinlicher, daß Reizbarkeitsvarianten nicht ausschließlich auf entzündlicher Basis vorkommen.

Auch wenn derartige Menschen mit Superacidität meist nicht als Magenkranke zu behandeln sind, so sind sie doch ärztlich interessant. Das wurde bekanntlich zuerst von Eppinger und Hess[2]) erfaßt. Sie subsummierten die Neigung zur Superacidität der von ihnen beschriebenen Vagusneurose, der „Vagotonie". v. Bergmann[3]), der von der zu schematischen Fassung des Vagotoniesyndroms abging, bezeichnete statt dessen Superacidität allgemeiner als ein „vegetatives Stigma". Diese Reaktivitätsvariante hat also nicht mehr ausschließlich Organbedeutung. — Mit Umstimmungen im vegetativen Nervensystem hängt es wohl zusammen, wenn manche initialen Tuberkulosen Superacidität aufweisen. Ähnliches gilt von der Superacidität bei Tabes und bei multipler Sklerose. Ferner bei Morbus Basedowii. Bei Basedow ist übrigens Subacidität häufiger. Bei zahlreichen Magenneurosen finden sich hohe Säurezahlen. Freilich nicht so häufig wie das klinische Syndrom der Säurebeschwerden, das ich als „Acidismus" zu bezeichnen vorschlug.

Entstehung. Schon Riegel[4]) betont, daß manche Gesunde eine Art Idiosynkrasie gegen sauren Weißwein und starken Kaffee haben, indem sie darauf mit Superacidität reagieren. Ebenso gibt es Superacidität durch Tabakmißbrauch [Craemer[5])]. Nicht alle Mägen, die sich gegenüber einem durchschnittlichen Reiz annähernd gleich verhalten, zeigen auch dann noch gleiche Verhältnisse, wenn sehr starke Reize angewandt werden. Die Proportion zwischen Reiz und Antwort ist individuell verschieden. Über den Mechanismus, durch den die nervöse oder organisch veranlaßte Zustands- oder Betriebsänderung zu einer

[1]) Verhaegen: Cellule Bd. 12 u. 14.

[2]) Eppinger u. Hess: Die Vagotonie. Berlin: Hirschwald 1910.

[3]) v. Bergmann: Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 51. — v. Bergmann: Funktionelle Pathologie des vegetativen Nervensystems im Bd. V des Handb. d. inn. Med. von v. Bergmann u. Staehelin. Berlin: Julius Springer 1926.

[4]) Riegel: Erkrankungen des Magens. Wien u. Leipzig: Alfred Hölder 1908.

[5]) Craemer: Die Einwirkung der Genußmittel auf den menschlichen Organismus, speziell auf die Verdauungsorgane. Münch. med. Wochenschr. 1907.

Superacidität des Mageninhaltes führt, läßt sich allgemein nichts Genaues aussagen, und meist auch nicht im Einzelfalle. Die konditionierenden Vorgänge, von denen die Acidität abhängt, sind weiter oben im Beginn dieses Kapitels genannt: Zusammenfluß von Magensäure, die in ihrer Konzentration variiert; von Magenschleim, Mundhöhlensekret und Duodenalsaft; wechselndes Abflußtempo je nach Tonus und Bewegung des Magens; Spiel des Pylorus, Gegendruck des Duodenums; Art und Menge der Nahrungsaufnahme mit allen reizenden und hemmenden Nebenumständen — das sind die Vorgänge, aus deren Interferenz sich (neben noch anderem) der Säuregehalt des Magenchymus ergibt. Kleine und durchaus wesensverschiedene Änderungen von Teilumständen an diesem ganzen Komplex können zu einer Superacidität des Mageninhaltes führen. Sehr wichtig ist jede Entleerungsverzögerung, da sie die Einwirkung der chemischen Sekretionsreize verlängert. Indessen wird die Bedeutung dieses Mechanismus von manchen überwertet, z. B. für mein Gefühl, in dem Referat von Magnus[1]). *Für sehr hohe Aciditäten* kommen als Ursache fast nur in Betracht: Echte Hyperchlorhydrie (s. das folgende Kapitel) und Hypermotilität; oder beide wirken zusammen. Bei letzteren Formen findet man keine großen Saftmengen im Magen. Mäßige Superacidität kann durch Supersekretion und Austreibungshindernis bedingt sein, die ja häufig zusammentreffen. Allerdings gibt es auch Fälle von höchst reizbaren Mägen, in denen überreichlich ein stark saurer Saft gebildet wird.

In verschiedener Form ist zu verschiedenen Zeiten die Frage aufgeworfen worden, ob in der *Blutbeschaffenheit* Ursachen vorhanden sein können für eine Superacidität. Man brachte früher den Begriff superacider Magenverhältnisse mit „Plethora" in Zusammenhang. Genaues ist darüber nicht bekannt. Aber wir wissen, daß Subacidität die Folge von Anämien sein kann, wie klinische Erfahrungen in Übereinstimmung mit Tierexperimenten lehren. Meist ist auch nach einer Ulcusblutung der Säuregehalt im Magen vermindert. Unklar und widersprechend sind die Angaben über Säureverhältnisse bei der Chlorose. In den meisten Lehrbüchern wird von einer Superacidität bei Chlorose gesprochen. Die hormonormale Disharmonie bei dieser Krankheit macht verschiedene Abweichungen verständlich. Nachprüfungen sind heute kaum durchführbar, da die Chlorose seit dem Kriege eine extrem seltene Krankheit geworden ist. — Neuerdings taucht besonders die Frage auf, ob Superacidität (durch Hyperchlorhydrie) nicht sekundär entstehen könne infolge von Störungen im Säurebasengleichgewicht der Körpersäfte. So glaubt Földes[2]) manche Fälle von Hyperchlorhydrie durch primäre *Hyperacidämie* erklären zu können. Auch Balint[3]) trägt ähnliche Anschauungen vor. Daß man alle Superaciditätsfälle auf diese Weise erklären könne, ist mir außerordentlich unwahrscheinlich.

Bekanntlich wird die *Aciditätskurve des Harnes* bei jedem normalen Menschen durch den Ablauf der Magenverdauung beeinflußt. Zur Zeit, wo Säure in den Magen ergossen wird, sinkt die Acidität des Harnes (Bence Johnes 1848). Es leuchtet ein, daß diese Aciditätsschwankungen im Harn bei Superacidität und besonders bei Supersekretion größer sein werden. Lichtwitz[4]) u. a. fanden, daß dem in der Tat so ist. Sie fehlen dagegen bei Achylie gastrica (vgl. jedoch weiter unten). Diagnostische Bedeutung hat indessen die Untersuchung der Harnacidität nicht erlangt. Es ist zu bedenken, daß die Niere nicht das einzige

[1]) Magnus: Dtsch. Kongr. f. inn. Med. Kissingen 1924.
[2]) Földes: Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 43, S. 1951.
[3]) Balint: Vortrag a. d. V. Kongr. f. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankh. Wien 1925. Verhandlungsber. bei Thieme in Leipzig. — Balint: Untersuchungen über die Pathogenese des Ulcus ventriculi. Wien. klin. Wochenschr. 1926, Nr. 1, S. 1.
[4]) Lichtwitz: Klinische Chemie. Berlin: Julius Springer 1918.

Organ ist, dem die Regelung der Isoionie der Gewebe obliegt. Die Feinregulierung erfolgt anscheinend durch die Lungen [Schade[1])]. Ferner ist die Harnreaktion stark abhängig von der Ernährungsweise [Hasselbalch[2]), Straub und Klotilde Meier[3])]. Auffällig alkalischer Harn mit Phosphaturie ist schon von älteren Autoren (Reichmann) bei Superacidität beschrieben worden. Ich sah ausgesprochene Phosphaturie fast nur dann, wenn starker Magensaftfluß bestand und besonders wenn Erbrechen gleichzeitig eine Rolle spielte.

Ähnlich wie die Harnacidität wird auch die Kohlensäurespannungskurve in der Alveolarluft durch die Säuresekretion des Magens beeinflußt. Abnorm reichliche Säureabgabe prägt sich an der CO_2-Kurve aus. Einige Autoren [Porges[4]), Dodds[5])] haben charakteristische Kurven bei Superacidität gewonnen. Dodds und Bennett glauben, daß dies Verfahren berufen sei, die unangenehme Magenausheberung in vielen Fällen überflüssig zu machen. Das bedarf erst breiter Prüfung. Einem zu großen Optimismus gegenüber dem neuen Verfahren ist entgegenzuhalten nicht nur, daß die Methodik nicht ganz einfach ist und die Möglichkeit zu technischen Fehlern enthält, sondern daß es sich erst erweisen muß, wie weit die CO_2-Kurve durch andere Einflüsse außer der Magensekretion beeinflußt wird. Anderseits ist nicht zu verkennen, daß hier Symptome gewonnen werden, die hinweisen auf die Menge der in den Magen abgegebenen H-Ionen, also wirklich auf das abgeschiedene Sekret. Es ist das, was den Magen betrifft, eine intimere, reinere Feststellung als das summarische Verfahren der Säurebestimmung im Mageninhalt. Auch daß der Ablauf der Magensekretion kurvenmäßig an diesen indirekten Symptomen verfolgt wird, spricht für das neue Verfahren, das vielleicht große Zukunftsbedeutung hat. Und doch wird wiederum die Alkalireserve des Blutes durch Chloridverluste beeinflußt, wie sie während der Magensekretion (auch vieler Achyliker) eine Rolle spielen. So sahen wir einige Male (in Versuchen, die Herr Kalk und Herr Siebert auf meine Veranlassung ausführten), daß bei Achylien mit erhaltener Chloridkurve die den Magenvorgang begleitende Aciditätsschwankung des Harnes nicht wie bei anderen Achylien fehlte. Die Verhältnisse liegen verwickelt.

Subacidität.

Eine niedrige Salzsäurekonzentration im Mageninhalt kann naturgemäß ähnlich wie die hohe von den verschiedenen Faktoren beeinflußt sein, die für die Aciditätsnivellierung in Betracht kommen (s. weiter oben am Anfang dieses Kapitels). Indessen treten deutlicher bei diesen depressiven Varianten des Chemismus wirkliche Sekretionsstörungen als Ursache hervor: Hypochlorhydrie (des Saftes) als Wesen oder Ursache der Subacidität im Mageninhalt. Außerdem kommt eine Subsekretion, eine Minderung der Magensaftmenge in variabler Weise zur Mitwirkung. Das vielseitige Beobachtungsmaterial, das uns die Verweilsondenmethode liefert, ermöglicht es jetzt, einen Teil der Fälle gut zu durchschauen. Ich verweise auf das folgende Kapitel über die Pathologie der Magensaftbildung.

Neben der quantitativen und qualitativen Minderung der Saftbildung ist wiederum der Austreibungsvorgang von Bedeutung. Ist er verzögert, so wirken selbstverständlich die zurückgehaltenen Ingesten länger als sonst einer Konzen-

[1]) Schade: Physikalische Chemie in der inneren Medizin. Dresden: Steinkopff 1920.
[2]) Hasselbalch: Biochem. Zeitschr. Bd. 46, S. 403. 1912.
[3]) Straub u. Meier: Klin. Wochenschr. 1923.
[4]) Porges: Wien. klin. Wochenschr. 1921.
[5]) Dodds: Lancet Bd. 201, Nr. 12, S. 605. 1921. — Bennet u. Dodds: Internat. journ. of gastro-enterol. Bd. 1, Nr. 2, S. 121. 1921.

trierung der HCl im Mageninhalt entgegen. Verabreicht man ein Probefrühstück, ohne vorher Stauungsreste, die vorhanden sind, zu entleeren, so hemmen diese das normale Ansteigen der Acidität. Man findet dann nach einer Stunde subacide Säurewerte, obwohl die Schleimhaut reichlich sauren Saft bildet. Bei der Kurvenbeobachtung ergeben Pylorusstenosen (auch Magenparesen mit verzögerter Entleerung) die charakteristische spätacide Verlaufskurve, die ihren Gipfel statt nach 60 Minuten beispielsweise erst nach 120 oder 200 Minuten erreicht. Es ist das eine ganze Gruppe von Fällen, bei denen die Probefrühstücksuntersuchung eine scheinbare Achylie oder stark subacide Werte ergibt und bei denen in Wirklichkeit die Schleimhautfunktion nicht nennenswert geschädigt ist, sondern im wesentlichen eine Austreibungsschädigung den Chemismus wandelt. Selbstverständlich wird die aciditätsdrückende Wirkung einer Entleerungsverzögerung sich stärker auswirken, wenn die sekretorische Tätigkeit ihrerseits mäßig vermindert ist, sei es im Sinne der Hypochlorhydrie oder der Subsekretion oder im Sinne beider Störungen. Und anderseits kann eine starke Supersekretion bei Pylorusstenose — ein Zusammentreffen, das ja bei parapylorischem Ulcus nicht selten ist — statt der spätaciden Kurve ein dennoch frühes Ansteigen und hohe Säurewerte nach 60 Minuten verursachen. Die Aciditätskurve liefert auch hier stets ein Vorgangsbild von dem Zusammenwirken von Sekretion und Motilität. Solche Kurven sind dann gedehnt, hoch und lang und haben ihren Gipfel doch verspätet — im Sinne der Spätacidität.

Findet man den Mageninhalt kongonegativ oder zeigt sich auf irgendeine direkte oder indirekte Weise eine niedrige H-Ionenkonzentration im Mageninhalt, so kann das an *vermehrten Neutralisierungsvorgängen* liegen. Vermehrter Schleim kommt quantitativ nicht sehr dafür in Betracht. Dagegen säurebindende Substanzen aus der Nahrung, vor allem Eiweiß und seine Spaltlinge. Ferner vermehrter Duodenalrückfluß. Nicht zu vergessen Blut und Gewebssäfte, die von Carcinomen an das Mageninnere abgegeben werden. Dieser Krebssaft bedingt einen nachweisbar vermehrten Eiweißgehalt des Mageninhaltes und ist die Ursache des Salzsäuredefizits, das sich gerade bei Krebsachylie oft findet.

Alterationsinsuffizienzen des Magens.

Zerkleinern, Verflüssigen und hemmende Hüllen sprengen — darin besteht die Alterationsarbeit des Magens. Und wenn auch die Spaltung der Moleküle schon im Magen beginnt, seine Hauptaufgabe ist dennoch, durch Lösung und Verflüssigung im Speisebrei die Bereitschaft zu erhöhen für die *unentbehrlichen* spaltenden Reaktionen im Dünndarm. Copora non agunt nisi fluida. [Daher erscheint es sinnvoll, daß der Magen in erster Linie Flüssiges austreibt, Festes zurückzuhalten strebt. Einzelheiten bei SCHADE[1]) und ABDERHALDEN[2]).]

Chemische und physikochemische Vorgänge sind im Wetteifer — hydrolytische Spaltung und einfache Lösung, dazu kolloide Quellung und Maceration. Ohne hohe Temperaturen und mit einem Minimum von Chemikalien entwickelt der Magen eine erstaunliche „Lösungskunst" (SCHADE).

Die Ergießung salzsauren Wassers mit je nach den Reizen variabler Konzentration der Wasserstoffionen, die Beschickung mit Fermenten, die gewisse Reaktionen sehr lebhaft beschleunigen, die Schichtungsvorgänge, durch die es möglich wird, daß verschiedene fermentative Spaltungen gleichzeitig arbeiten können, trotzdem sie verschiedener Reaktion bedürfen, der Reaktionswechsel selbst als physikochemisches Kunstmittel kolloidaler Quellung, das feine Be-

[1]) SCHADE: Physikalische Chemie in der inneren Medizin. Dresden: Steinkopff 1920.
[2]) ABDERHALDEN: Lehrbuch der physiologischen Chemie. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1915.

wegungsspiel der Schleimhautfalten [Forssell[1])], das eine zeitweilige Abgliederung kleiner Verdauungskammern, ebenso gewisse Misch- und Rührmechanismen [Anakinesis von Einhorn[2])] ermöglicht, die Unterstützung dieses Rührmechanismus durch Tonusschwankungen (Pendeln) und Peristaltik des Muskelmagens, durch die auch der Abtransport reaktionshemmender Reaktionsprodukte gewährleistet wird, das Hineinspielen der Rückflußvorgänge aus dem Zwölffingerdarm, die gegen Ende der Magenverdauung in die Aciditätsregulierung eingreifen und das Spaltungsvermögen für Fette im Magen steigern — das alles sind Glieder dieses Alterations-, dieses Aufbereitungsprozesses, Werkzeuge gastrischer Lösungskunst.

Daß diese Kunst des Lösens sich voll entfalte, dazu gehört freilich ein feines Zusammen- und Folgespiel der Einzelleistungen. Leistungsausfälle, Störungen des harmonischen Zusammenspieles von mechanischen und chemischen Vorgängen beeinträchtigen die Alteration oder verzögern sie, oder es kommt zu unphysiologischer „kunstwidriger" Arbeitsverschwendung.

Unter physiologischen Verhältnissen, bei feinem Zusammenspiel, besitzt dieser Lösungsapparat eine erhebliche *Reservekraft* (deren Größe freilich konstitutionell und konditionell variiert): der Magen ist höheren Anforderungen gewachsen, als sie gewohnheitsmäßig von ihm gefordert werden. Eine Einbuße an Reservekraft — sie sei durch Einzelausfälle oder durch Störung des Zusammenspiels bedingt — ist es, die zunächst den „schwachen Magen" kennzeichnet, der gegenüber jeder Mehranforderung oder auch nur bei bestimmten Mehranforderungen streikt.

Man ist leicht geneigt, sich vorzustellen, daß Störungen der Alterationsarbeit in erster Linie durch Änderung sekretorischer Leistungen zustande kommen. Und doch bewirken auch Motilitätsstörungen gröbste Veränderungen dieses physikochemischen Geschehens, dadurch, daß sie dessen ganze Vorbedingung rauben oder verschieben. Eine wirkliche Sturzentleerung — Retentionsinsuffizienz — ist notwendig von einer Alterationsinsuffizienz gefolgt. Die Speisen gelangen unvorbereitet in den Darm. Fast ist es, als fehle der Magen. Und daß dieser Verlust — wie auch wirkliche Totalexstirpation des Magens — von vielen Individuen auffallend gut ertragen werden kann, verdanken sie nicht nur dem Kompensationsvermögen der nachfolgenden Verdauungsinstanzen im Dünndarm, sondern auch den aufbereitenden Vorinstanzen, die sich der Mensch in der Küche, der Mehlfrüchteverarbeitung usw. geschaffen hat. Nur dank diesen Vorinstanzen ist der Magen für den Menschen (und für den von ihm gefütterten Laboratoriumshund) kein lebenswichtiges Organ mehr, während er — bei Todesstrafe — den Tieren nicht genommen werden darf, deren Küche eben ihr Magen selber ist. Es gibt keinen klareren Hinweis als diesen, wie wichtig bei gastrischer Alterationsinsuffizienz die sorgsame Handhabung jener Vorinstanzen wird, die wohlabgemessene verstärkte Vorverlegung der Zerkleinerungs- und Verflüssigungsarbeit und die Fernhaltung von Speisen, für welche diese Vorverlegung nicht gelingt. Prophylaktisch — damit die Alterationsinsuffizienz des Magens kompensiert bleibe, das kompensatorische Leistungsvermögen des Darmes zwar geübt, aber nicht überfordert werde. Therapeutisch — zur Entlastung des Darmes vor kompensatorischer Mehrleistung.

Geringe Retentionsinsuffizienzen durch nervöse Hypermotilität können besonders dann zu einer gewissen Alterationsinsuffizienz führen, wenn gleich-

[1]) Forssell: Referat über die Bewegungen der Schleimhaut des Magen-Darmkanales. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. 1925; Americ. journ. of roentgenol. a. radium therapy 1923, Nr. 2.

[2]) Einhorn: Diseases of the Stomach. New York: William Wood 1896 u. 1920.

zeitig durch hastiges Essen oder schlechtes Gebiß eine mangelhafte Zerkleinerung vorausging. Die allenfalls resultierenden Darmstörungen (dystryptischen Syndrome) sind dann sowohl „gastrogen" wie „dentogen".

Man kann sich sehr wohl die Vorstellung bilden, daß die mächtige Schleimhautschwellung, die bei akuter Gastritis vorkommt, durch eine Behinderung der Schleimhautmotilität, der Kammer- und Kanalbildung teilweise Ursache für die Verzögerung ist, mit der im gastritischen Magen sich die Aufbereitung der Speisen vollzieht. Selbstverständlich spielen auch Sekretionsstörungen bei der akuten Gastritis (s. dort) eine Rolle.

Daß „Magensaftmangel", völliges Fehlen oder ernste Minderung der Saftbildung — zu einer Alterationsinsuffizienz führe, ist selbstverständlich. Ja diese gehört uns zum Begriff des Magensaftmangels. Die fakultativen Folgen, die sich ergeben, wenn der Dünndarm mit nicht oder mangelhaft vorbereitetem Ingestenmaterial überschüttet wird, sollen weiter unten in dem Kapitel „Magensaftmangel" erwähnt werden. Hier sei nur daran erinnert, daß *eine* Leistung des Magens nicht vom Bauchspeichel und Darmsaft vikariierend aufgebracht werden kann: die Verdauung der Gerüst- und Stützsubstanzen im tierischen und pflanzlichen Gewebe (Schmidtsche Bindegewebsprobe). Dieser Ausfall ist obligate Folge des Magensaftmangels.

Besteht eine Störung der Aciditätsregulierung im Sinne einer Superacidität des Mageninhaltes — gleichviel, durch welchen Mechanismus — so sind die nachteiligen Folgen für die Alterationsarbeit sehr gering. Supersekretion und Superacidität bedeuten mehr Kraftverschwendung und sind Symptome für Harmoniestörung oder Reizzustand. Der Angriff auf die Gerüst- und Bindegewebsproteine geht im superaciden Mageninhalt sehr gut vonstatten, so daß schnelle Zerkrümelung symptomatisch bedeutsam ist (Hyperpepsie). Der Kundige erkennt das mit bloßem Auge an dem Zustande der Semmelteilchen des ausgeheberten Probefrühstückes. Auch wenn die Wasserstoffionenkonzentration sich über das Optimum für den peptischen Prozeß erhebt, so geht doch die peptische Spaltung, die Verflüssigung der Eiweißstoffe ausgezeichnet vor sich. Gehemmt wird allenfalls die Spaltung der Stärke durch Speicheldiastase, die ja im Magen (besonders bei ausgeprägter Schichtung) eine Zeitlang weiterläuft. Daher die Jodreaktion im Probefrühstück. Aber Nachteile für den Verdauungsablauf ergeben sich daraus nicht. Man kann nur erwähnen, daß bei (selbst mäßiger) Stauung eine hohe aktuelle Acidität und schnelle Durchdringung des Speisebreies mit stark dissoziiertem Safte Gärungsvorgänge geradezu begünstigt. Bei normaler Magenzeit scheinen solche Gärungsvorgänge keine nennenswerte Rolle zu spielen. Indessen gibt es vereinzelte Autoren, die anderer Meinung sind und allerlei (dyspeptische) Beschwerden, wie Aufstoßen, Sodbrennen auf Gärung zurückführen möchten.

Die Störung der Alteration durch dauernden Duodenalrückfluß, ein seltenes Vorkommnis, pflegt nicht erheblich zu sein. Genauere Studien darüber scheinen nicht vorzuliegen.

Expulsionsinsuffizienz als Ursache von verändertem Magenchemismus.

Besonders starkes Interesse besitzen die Störungen des Alterationsgeschehens im Magen, die als Folge von Speisenstauung entstehen. Wie bei fast jedem chemischen Vorgang hemmt die Anhäufung der Reaktionsendprodukte den Weiterlauf der Reaktion. Während nun im Darm die Endprodukte durch Resorption fortgeschafft werden, ist der Magen (der nicht nennenswert resorbiert) auf deren Abtransport angewiesen. So wird durch langes Verweilen der Speisen ihre Aufbereitung nicht etwa verbessert. Eine starke Milieuverschiebung und

Änderung der Reaktionskinetik ist die Folge, die allerlei unphysiologische Reaktionen und Zersetzungen zustande kommen läßt. In der Nahrung enthaltene Fermente ermöglichen verschiedenartigste autolytische Prozesse. Hauptsächlich werden Fremdvorgänge von eingeführten Mikroorganismen beherrscht, die unter den geänderten Bedingungen reichlich Nahrungsstoff finden. Gärung und Fäulnis machen sich breit (je nach Reaktionslage und Zusammensetzung der Nahrung) und erzeugen Zersetzungsstoffe, von denen Reizung der Magenschleimhaut, vielleicht auch toxische Allgemeinwirkungen ausgehen. Diese krankhaften Chemismen stören ihrerseits weiterhin die normale Alterationsarbeit. In der Klinik ist die Anwesenheit von Gärungs- und Fäulnisprodukten im Magen vor allem wichtiges Symptom ernster Stauung. In welchem Umfang und in welcher Weise eine krankmachende Wirkung von dieser gestörten Alterationsarbeit ausgeht, ist nicht erforscht, trotzdem man sich eine Zeitlang ernstlich um dieses Problem bemüht hat. Sicher treten allgemeinere Wirkungen der Produkte des Stauungsmagens weit zurück hinter der Bedeutung der Nahrungssperre, die ja gleichzeitig vorhanden ist. Die Verflüssigung ist im nichtachylischen Stauungsmagen in der Regel gut.

Der Stauungsinhalt bei erhaltener Salzsäurebildung ist gekennzeichnet durch gärigen oder Schwefelwasserstoffgeruch, hohe Werte für die Gesamtacidität, oft auch viel freie Säure. Mikroskopisch findet man oft sehr reichlich Hefezellen mit deutlichen Sprossungen und reichlich die „warenballenartigen" Päckchen der Sarcina ventriculi.

Der Stauungsinhalt bei Achylie oder starker Herabsetzung der Salzsäurebildung (in erster Linie bei krebsiger Stenose, aber nicht nur bei Krebs) hat einen anderen Geruch, teils fad und faulig, teils mehr ranzig und stechend. Der Geruch soll am besten gleich nach dem Aushebern geprüft werden. Chemisch fehlt die freie Säure. Kongopapier wird nicht blau, die Günzburgsche Probe ist negativ. Eine nicht immer niedrige Gesamtacidität wird durch organische Säuren erzeugt. Die Milchsäureprobe ist stark positiv. Ihre Anwesenheit im Magen beweist also zugleich Anacidität und Stauung[1]). Flüchtige Fettsäuren kann man nach Leo[2]) einfach auf folgende Weise nachweisen: Man erwärmt 10 ccm Mageninhalt in einem Reagensglas und hält vor die Öffnung einen Streifen blauen Lackmuspapiers. Flüchtige Fettsäuren röten ihn dann. Es gibt auch besondere Proben für den Nachweis von Buttersäure und Essigsäure [Brugsch und Schittenhelm[3])]. Sie werden praktisch kaum verwendet. — Mikroskopisch findet man allenfalls unverdaute Muskelfasern, ferner die Boas-Opplerschen „langen" Bazillen.

Gase entwickeln meist beide Formen des Stauungsinhaltes, wenn man das Ausgeheberte in ein Gärungsröhrchen bringt und in den Brutschrank setzt. Nach Strauss [1896[4])] ist die Gärung selbst bei weniger ausgeprägter Stauung nachweisbar, dadurch, daß man im Gärungsröhrchen dem unfiltrierten Mageninhalt etwas Traubenzucker zusetzt. — Läßt man Stauungsinhalt sedimentieren, so bildet sich nicht selten eine Dreischichtung: 1. Gas- evtl. auch schleimhaltige schwimmende Schicht, 2. trübflüssige Sekretschicht, 3. Bodensatz aus Chymus. Mehrfach sind auch die Gase des Stauungsmagens näher untersucht worden. Ewald[5])

[1]) Über Milchsäurereaktionen s. in Boas: Diagnostik und Therapie der Magenkrankheiten. Leipzig: Thieme 1925. — Eine neuere Probe stammt von Fletscher u. Hopkins: Journ. of physiol. Bd. 35, S. 247. 1907. — Eine (klinisch entbehrliche) quantitative Bestimmungsmethode der Milchsäure s. bei Ege: Biochem. Zeitschr. Bd. 134, S. 476. 1923.

[2]) Leo: Diagnostik der Krankheiten der Bauchorgane. 1895, S. 316.

[3]) Brugsch u. Schittenhelm: Klinische Untersuchungsmethoden. 4. Aufl. S. 429.

[4]) Strauss: Zeitschr. f. klin. Med. 1896, Nr. 9, S. 221.

[5]) Ewald: Arch. f. Anat. (u. Physiol.) 1874, S. 217.

untersuchte z. B. die aufstoßenden Magengase eines Mannes mit Magendilatation. Sie brannten mit gelblicher Flamme und enthielten:

CO_2	17,4—20,5%
H_2	21,5—20,5%
CH_2	2,7—10,7%
C_2H_4 . .	Spuren bis 0,2%
O_2	11,9 6,5%
N	46,4—11,3%

Außerdem etwas SH_2, besonders bei Fleischnahrung. — Hoppe-Seyler[1]) hat einen besonderen Entnahmeapparat konstruiert, um die Gasbildung im Magen bei Pylorusstenose näher zu studieren. Er fand: Wasserstoff bis zu 60% und erklärt das Auftreten brennbarer Magengase für keine große Seltenheit. Bei Gärung entsteht CO_2 und H_2. Bei Hefegärung tritt nur CO_2 auf. Die meisten Hefen im Magen führen nicht zu deutlicher Gasbildung. H_2-Entwicklung beruht auf Buttersäuregärung, diese geht noch vonstatten bei einem HCl-Gehalt von 0,2%.

Neuerdings kommt in Betracht, daß die Milchsäurebildung im *krebsigen Achyliemagen* nicht nur durch mikrobiell verursachte Milchsäuregärung verursacht wird, sondern daß dabei der eigentümliche Stoffwechsel des Carcinomgewebes eine Rolle spielt. Nach Warburg und Minami[2]) spaltet Carcinomgewebe, zunächst von Rattencarcinomen, aus Zucker Milchsäure, und zwar etwa 70 mal so stark wie die geprüften Normalgewebe. Mendel und Engel[3]) stellten daraufhin aus dem Mageninhalt von Carcinomkranken ein bakterienfreies Filtrat her und fanden, 1. daß nennenswerte Säuremengen nur von den gelösten bakterienfreien Bestandteilen gebildet werden, 2. daß der zugesetzte Traubenzucker nur bei Gegenwart des bakterienfreien Filtrates beträchtlich abnimmt, 3. daß nur der gelöste bakterienfreie Anteil des Mageninhaltes Milchsäurevermehrung bewirkt. Mendel und Engel kommen zu der Annahme, daß nicht Mikroorganismen die Milchsäurebildung im Inhalt des carcinomatösen Magens veranlassen. Sie sind vielmehr der Ansicht, „daß das Entstehen von Milchsäure im carcinomatösen Magen auf die Wirkung eines von den Carcinomzellen gebildeten Fermentes zurückzuführen ist, welches Traubenzucker zu Milchsäure abbaut". Diese Behauptung ist meines Erachtens wohl zu allgemein gefaßt. Denn es sind genügend Fälle bekannt, in denen starke Milchsäuregärung im Stauungsmagen vorhanden war, trotzdem die Stenose gutartig, nicht krebsig, sondern beispielsweise durch Ulcusnarbe hervorgerufen war. Anderseits müßte nach den Befunden von Mendel und Engel der Inhalt des Carcinommagens, bisweilen auch in Fällen, in denen keine Stauung vorliegt, die Fähigkeit zu deutlicher Milchsäurebildung aus Zucker aufweisen. Ich habe das bisher in einer Reihe von Fällen nicht finden können. Doch ist diesem Punkte weitere Aufmerksamkeit zu widmen. Es darf nicht außer acht gelassen werden, daß oft nur ein geringer Anteil der Tumormassen, die wir als Kliniker und Pathologen als „Krebs" bezeichnen, das von Warburg gefundene Stoffwechselverhalten der „Krebszelle" zeigen kann. Unzweifelhaft findet man, wenn der Mageninhalt infolge von Stauung eine Milchsäureprobe gibt, im allgemeinen reichlich darin auch die Boas-Opplerschen Bazillen. Sind diese nun, wie Mendel und Engel behaupten, nicht ihrerseits Milchsäureerzeuger, so muß man annehmen, daß ihr Wachstum in milchsaurer Umgebung weniger gehemmt wird als das

[1]) Hoppe-Seyler: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 50, S. 83. 1892.
[2]) Warburg u. Minami: Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 17; Biochem. Zeitschr. Bd. 142, S. 317. 1923.
[3]) Mendel u. Engel: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 34, H. 5/6.

anderer Keime oder sogar gefördert wird. Nach einer Mitteilung von Latzel[1]) begünstigt ein gewisser Milchsäuregehalt die langen Bazillen, jedoch nur, insofern er andere Saprophytenarten vernichtet; ein höherer Gehalt an Milchsäure bringe dagegen auch die langen Bazillen zur Degeneration.

5. Die Pathologie der Magensaftbildung.

Wie bereits erwähnt wurde, sind wir durch die Verweilsondenmethode in den Stand gesetzt, gelegentlich Proben reinen Magensekretes zu erhalten. Man kann die Reizlösung aus dem Magen absaugen vor Abklingen des Sekretionsreizes. Man muß das Verschlucken von Speichel unterbinden. Und man kann auch den Duodenalrückfluß unterbinden, indem man [Versuchsanordnung von Kalk[2])] eine Sonde ins Duodenum legt und diese mit einer Wasserstrahlpumpe verbindet. Man kann auch die Sekretion statt durch eine in den Magen gebrachte Reizlösung durch eine subcutane Histamininjektion in Gang bringen. Durch Untersuchung solcher Proben reinen Magensaftes, die von verschiedenen Individuen und denselben Individuen bei verschiedenartiger Reizung des Magens gewonnen sind, ergeben sich nun eindeutige Hinweise dafür, daß die Salzsäurekonzentration des Magensaftes unter physiologischen Verhältnissen unterhalb einer oberen Grenze schwankt; *daß die Variation der Sekretkonzentrierung zu den Fähigkeiten der gesunden funktionstüchtigen und mit Reservekraft ausgestatteten Magenschleimhaut gehört*[3]). Es ergibt sich uns also für den Menschen dasselbe, was Rosemann[4]) auf Grund exakter Analyse einiger reiner Hundemagensäfte behauptete: eine *physiologische Poikilochlorhydrie des reinen Magensaftes*. Diese Lehre muß an Stelle der noch ziemlich allgemein verbreiteten Ansicht treten, daß es Konzentrationsschwankungen im nativen Magensaft nicht gebe. Die Lehre von der starren Isochlorhydrie des Magensaftes geht auf hypothetische Äußerungen von Heidenhain und Pawlow zurück, und wurde besonders durch Bickel[5]) und Rubow[6]) auf die Klinik übertragen. Nach Pawlow sind die Konzentrationsschwankungen, die auch er im Hundemagensaft fand, auf wechselnden Schleimgehalt zu beziehen. Reiner Saft könne bis 25% seiner Acidität durch Schleimbeimengungen einbüßen. Daher ist in der Tat ein völlig sicheres Urteil über die Konzentrationsschwankungen nicht möglich ohne quantitative Schleimgehaltsbestimmungen; solche aber sind aus Mangel einer geeigneten Methode nicht angestellt. Aus Pawlows Ausführungen geht indessen nur hervor, daß Schleimbeimengung die Konzentrationsverhältnisse des sauren Sekretes verschleiert, und daß bei lebhafter Schleimbildung erhebliche Konzentrationsschwankungen allein durch diese erklärt werden *können*. Nicht daß sie es *müssen*. Übrigens zeitigten auch die Heyerschen[7]) Hypnoseversuche am Menschen Befunde, die wenigstens für die psychische Phase durchaus für eine Variation des Sekretes auf wechselnde Reize hin sprechen. *Die Lehre von der physiologischen Konzentrationskonstanz der Magensäure muß fallen.*

Bickel und Rubow, die Ansichten Pawlows ausbauend, leugneten auch für die Pathologie Konzentrationsvarianten des Magensaftes, in erster Linie nach der Plusseite. Sie fanden sehr allgemeinen Anklang mit dieser Lehre.

[1]) Latzel: Münch. med. Wochenschr. 1908, S. 1589.
[2]) Kalk u. Schöndube: Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 47.
[3]) Katsch: Klinisches über den reinen Magensaft. Dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1924, S. 245.
[4]) Rosemann: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 229, H. 1/2, S. 67. 1920. Dort reichlich Literatur.
[5]) Bickel: Dtsch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 46.
[6]) Rubow: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 12.
[7]) Heyer: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 27, S. 227. 1921.

Dagegen fand der gelegentlich vorgetragene Versuch von Leo, die Pawlowsche Lehre von der Konstanz des Salzsäuregehaltes auch auf die Subacidität zu übertragen, von vornherein keine Anhängerschaft. Nach Leo sollte es nur verminderte Saftmengen geben, auch bei geschädigter Magenschleimhaut, nicht einen Saft von abnorm geringem Salzsäuregehalt. Diese Behauptung ist bestimmt falsch. So weist unter anderem bereits Mintz[1]) Fälle nach, bei denen trotz stark herabgeminderter Acidität Anzeichen für Sekretvermehrung vorhanden waren. Die Verweilsondenmethode lehrt uns, daß bei progressiver Schleimhautschädigung erst die Sekretkonzentrierung, später erst der Wasserzustrom in den Magen leidet[2]). Die Verweilsondenmethode lehrt uns, daß nicht selten Supersekretion mit relativ niedrigen Säurewerten einhergehen kann. Und Crohn und Reiss[3]) sahen sogar Fälle von Achylie mit Supersekretion. Daß bei Schleimhautatrophie auch neben der Subacidität eine wirkliche Verminderung der Saftmenge vorkommt, genügt selbstverständlich nicht, um die Leosche Auffassung zu stützen.

Scheint so das Leugnen von pathologisch vorkommender Minusvariation der Säurekonzentrierung selbst dann nicht aufrechtzuerhalten, wenn man sich auf den Boden der Lehre von der physiologisch invariablen Konzentration stellt, so sind einwandfreie *Plusvariationen über die Saftkonzentration von* 0,6% *hinaus* in der Tat nicht beobachtet. Wie Rosemann[4]) ausführt, ist es nicht unwahrscheinlich, daß der Säurekonzentrierung eine Höchstgrenze gesetzt ist, und daß diese Höchstgrenze durch die Tätigkeit der gesunden, nicht der kranken Schleimhaut erreicht wird. Es gibt also eine Hyperchlorhydrie nicht — im Sinne der Bildung eines Saftes von physiologisch nicht vorkommender Konzentration. Rosemann fordert dementsprechend, die Begriffe Hyperchlorhydrie oder Superacidität endgültig zu streichen. Ich habe im Gegensatz hierzu die Ansicht vorgetragen, dem Begriffe Hyperchlorhydrie einen anderen, den Beobachtungen aus der Pathologie und den klinischen Bedürfnissen gerecht werdenden Inhalt zu geben[5]). Auch ich nehme an, daß *die Konzentration des Magensekretes physiologisch und pathologisch unterhalb eines Höchstwertes schwankt. Ein pathologisches Mehrvermögen, das in der Überschreitung dieses Höchstwertes liegen würde, scheint es nicht zu geben.* Dagegen ist aber zu bedenken, daß die Erreichung des Höchstwertes nicht nur von der Reizintensität abhängt, sondern auch von der *individuellen Reizbarkeit.* Das läßt sich klinisch leicht feststellen. Es gibt Mägen, die schon auf den Reiz mit gewöhnlichem Wasser mit der Ergießung höchstkonzentrierten Sekretes antworten[6]). *Die Plusvariante dieser Reizbarkeit, die erhöhte Bereitschaft, Konzentrierungen in der Höhe des Maximums zu erreichen, verdient die Bezeichnung Hyperchlorhydrie.* In diesem Sinne gibt es eine Hyperchlorhydrie als Reizbarkeitsvariante, an der wir klinisches Interesse nehmen. Die Bezeichnung betrifft eine Funktionsänderung, die mit Superacidität keineswegs identisch ist. Wie mir scheint, stellt meine Auffassung ein Weiterbauen des Klinikers auf den Rosemannschen Anschauungen dar und setzt sich im Grunde nicht in Gegensatz zu ihnen. Übrigens ist es bemerkenswert, daß viele Kliniker an dem Begriff Hyperchlorhydrie festhielten, ohne eine klare Begriffsbestimmung zu geben, ja

[1]) Mintz: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 104, S. 481. 1911.
[2]) Katsch u. Kalk: Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 25.
[3]) Crohn u. Reiss: Americ. journ. of the med. sciences Bd. 161, p. 43. 1921.
[4]) Rosemann: Zur Physiologie und Pathologie der Saureabsonderung der Magenschleimhaut. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 229, H. 1/2. 1920.
[5]) Katsch: Klinisches über den reinen Magensaft. Dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1924. S. 245. — Katsch: Erkrankungen des Magens. Handb. d. inn. Med. von v. Bergmann u. Staehelin Bd. III, 1. Teil, S. 361ff. Berlin: Julius Springer 1926.
[6]) Katsch: Über reinen Magensaft und Magenchemismus. Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 38, S. 1308.

obwohl sie selbst physiologische Lehren vortrugen, die dem Begriff Hyperchlorhydrie jeden Boden entzogen.

Neben dem Variieren der Saftkonzentration gibt es in der Pathologie ein *Variieren der Saftmenge*. Die klinischen Beobachtungen über krasse Fälle von Supersekretion sind zu eindeutig, als daß ein Vorkommen vermehrter Saftbildung hätte geleugnet werden können. Dagegen wurden eben bis vor kurzem auch die Konzentrationsvarianten ausschließlich auf die Motilitätsverhältnisse und auf Veränderungen der Saftmenge zurückgeführt.

Hyperchlorhydrie.

Der Name Hyperchlorhydrie sagt wortgetreu: Bildung eines abnorm salzsauren Sekretes. Die Verwirrung, die um diesen Begriff herum vorhanden ist, läßt es zweckmäßig erscheinen, noch kurz darauf einzugehen, auch wenn der Inhalt, den ich diesem Begriff nach dem neuen Stande unserer Kenntnisse glaube geben zu müssen, soeben schon erwähnt wurde.

Riegel[1]) und viele andere glaubten, das Vorkommen eines abnorm säurehaltigen Mageninhaltes nur durch Absonderung eines übersauren Sekretes erklären zu können. Damals, vor der Röntgenzeit, fehlten noch die Kenntnisse der Motilitätsvorgänge, die auf die Acidität des Mageninhaltes einen sehr starken Einfluß haben. Wird eine Speise abnorm schnell abtransportiert, so daß sie den Magen größtenteils verlassen hat, wenn die Sekretergießung erst ihre physiologische Höhe erreicht, dann ergibt sich ein Inhalt, der saurer ist als in der Norm [Bickel[2]) Rubow[3]) u. a.].

Den Arbeiten von Bickel und Rubow verdanken wir eine zweite Erkenntnis. Sie wiesen darauf hin, daß die höchsten im Mageninhalt bei sog. Superacidität gefundenen Säurewerte die Titrationszahlen 125—130 nicht übersteigen. Diese entsprechen einem Salzsäuregehalt von 0,46 -0,47%, während das reine Magensekret des Menschen nach experimentellen Erfahrungen nicht weniger sauer als das des Hundes mit seinen etwa 0,6% geschätzt wird. Ich persönlich glaube, daß man für den Menschen im allgemeinen eine Höchstgrenze von 0,5% annehmen soll. Nach Bickel gibt es physiologisch keine schwankende Acidität des reinen Saftes, sondern nur Schwankungen der Sekretmengen. Und ebenso pathologisch: es kommt wohl eine quantitative Mehrabscheidung von Sekret vor — Supersekretion — aber nicht die Bildung eines qualitativ abnormen konzentrierteren Saftes. Es werden seitdem klinisch Superacidität und Supersekretion von der Mehrzahl der Autoren mehr oder weniger identifiziert. Man findet Aussprüche wie den von Richarz[4]), der eine „wahre" Superacidität ablehnt, trotzdem aber meint, „man wird den alt eingebürgerten Ausdruck (Hyperacidität) gewissermaßen als Synonym für das korrektere Hypersekretion beibehalten dürfen". Einhorn[5]) benutzt Hypersekretion und Hyperacidität als Synonyma. Modrakowski[6]) formuliert 1918 so: „Wir fassen die Hyperchlorhydrie (Superacidität, Hyperacidität) nur als einen speziellen Fall von Hypersekretion auf, bei der es dank bestimmter Umstände zu abnorm hoher Acidität des Mageninhaltes kommt." Hinzu kommt die übliche Verwechslung von Magen*saft* und *Magen*inhalt. Da bis vor kurzem die klinischen Feststellungen sich lediglich auf den

[1]) Riegel: Erkrankungen des Magens. Wien u. Leipzig: Alfred Hölder 1908.
[2]) Bickel: Dtsch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 46.
[3]) Rubow: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 13, S. 577. 1907.
[4]) Richarz: Dtsch. med. Wochenschr. 1912, S. 697.
[5]) Einhorn: Diseases of the Stomach. New York: William Wood 1920.
[6]) Modrakowski: Die Sekretionsstörungen des Magens im Handb. d. inn. Med. von Mohr u. Staehelin 1. Aufl., Bd. III, 1. Teil. Berlin: Julius Springer 1918.

Mageninhalt bezogen, ist es sinngemäß, daß mehr und mehr der Ausdruck Superacidität Verwendung fand und auf den Mageninhalt bezogen wurde. Denn der Ausdruck Hyperchlorhydrie bezieht sich ja zweifellos auf die Sekretbeschaffenheit. In dem Augenblick, in dem man der Magenschleimhaut die Fähigkeit zuspricht, die Konzentration ihres Sekretes zu variieren [Gregersen[1]), Mintz[2]), Rosemann[3]), Cohnheim und Baumstark[4])], werden Varianten der Reizbarkeit denkbar, ja wahrscheinlich. Und die Verweilsondenmethode zeigt sie uns als tatsächlich vorhanden [Katsch[5]), Heilmeyer[6])]. Bei manchen Individuen gelingt es nicht oder sehr schwer, eine reine Saftprobe zu erzielen, die eine Acidität über 100 aufweist. Bei anderen klettert die Kurve schnell ohne besondere Kunstgriffe und Reizsummierungen in die Nähe des möglichen Maximums (130—140 Gesamtacidität). Diese erhöhte Reizbarkeit zur Konzentrierung der Magensäure, diese *Verschiebung im Variationsbereich nach dem Höchstwerte der Konzentration nennen wir Hyperchlorhydrie des Sekretes.* Diese von mir 1924 gegebene Definition ist inzwischen von Heilmeyer und Veil aufgenommen worden. Hyperchlorhydrie in diesem Sinne ist wohl die häufigste Ursache *erheblicher* Superacidität des Mageninhaltes (über 100). Hyperchlorhydrie kann indessen bestehen, ohne daß es zur Superacidität kommt, z. B. bei dauerndem Duodenalrückfluß. Auch kann die „Nivellierfähigkeit" des Magens im Sinne von Mintz trotz Hyperchlorhydrie erhalten sein, so daß es nicht zur Superacidität kommt. Superacidität ist summarisch eine Störung dieser Nivellierfähigkeit, die aus motorischen und sekretorischen Leistungen resultiert. Hyperchlorhydrie dagegen ist Zeichen gereizter oder reizbarer Magendrüsen.

Die erhöhte Reizbarkeit kann ihre Ursachen in Verhältnissen des vegetativen Nervensystems haben, in dem wir ja sowohl lokale wie allgemeine Reizbarkeitsvarianten kennen. Die geänderte Reaktivität kann sich auch daraus ergeben, daß außer dem von uns angebotenen Reiz ein anderer Reiz am Magen wirkt. Ein solcher ist das chronische Ulcus. Und solche Reize bestehen wohl auch bei Gastritis. So wie das organisch kranke Herz auf den Vagusdruckversuch stärker reagiert als das gesunde, sind Reizbarkeitsänderungen bei manchen organischen Erkrankungen des Magens denkbar.

Von größter Wichtigkeit ist die hormonale Formel des Individuums. Das Hin und Wieder der Stimmungen zwischen ihr und dem vegetativen Nervensystem kennen wir. Auch Psychisches steht hierzu in Beziehung. Schließlich ist der Gedanke zu erwägen, ob nicht die Säurekonzentrierung in gewissen Fällen von der Konzentration der sauren Valenzen im Blut mit abhängen kann [Földes[7])]. Es ist einleuchtend, daß Fragen des Säurebasengleichgewichtes sowie auch der

[1]) Gregersen: Über die Absonderung der Fundusdrüsen des Magens. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 19. 1913.

[2]) Mintz: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 104. 1911.

[3]) Rosemann: Die Eigenschaften und die Zusammensetzung des durch Scheinfütterung gewonnenen Hundemagensaftes. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 118, S. 467. 1907.

[4]) Baumstark: Über Hervorrufung von Magenfunktionsstörungen vom Darm aus. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 84, H. 7, S. 437. 1913. — Cohnheim: Experimentelle Pathologie des Verdauungskanals. Hamburg. med. Überseehft. 1914. Nr. 2. — Cohnheim u. Dreyfuss: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 58, S. 50, geben Zahlen über Konzentrationsunterschiede im Magensaft, finden jedoch, daß diese gegenüber den Unterschieden der Sekretionsmenge zurücktreten.

[5]) Katsch: Handb. d. Inn. Med. Julius Springer 1926, S. 355, 361, 410. Siehe: Kongreß f. innere Med. 1924.

[6]) Heilmeyer: Klinische Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Magensekretion. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 148, H. 5/6. 1925, S. 273.

[7]) Földes: Klin. Wochenschr. 1924.

individuellen „Pufferung des Organismus“ (Arnoldi) für die Erklärung mancher Formen von Hyperchlorhydrie Bedeutung erlangen können, wie voraussichtlich die Forschung der nächsten Jahre ergeben wird. Anderseits sollte man wohl die Rolle der Magendrüsen nicht zu sehr einer Diffusionsmembran angleichen. Zu viele Tatsachen sprechen für eine aktive sekretorische Tätigkeit.

Hypochlorhydrie.

Unter der Wirkung der herrschenden Isochlorhydrielehre ist auch für die depressiven Störungen, bei denen der Mageninhalt subacide Verhältnisse zeigt, behauptet worden, es liege keine mangelnde Konzentrierfähigkeit, keine echte Hypochlorhydrie vor. Es werde Saft von dem normalen (stets gleichen) Salzsäuregehalt gebildet, jedoch in zu geringer Menge (Leo). Diese Vorstellungen haben von vornherein wenig Anklang gefunden. Es liegt zu deutlich zutage, daß in manchen Fällen Sekret gebildet wird und dennoch fast gar kein HCl-Gehalt des Mageninhaltes feststellbar ist. Es gibt fraglos echte Hypochlorhydrie. Durch Beachtung der Nachsekretion usw. läßt sich das jetzt leicht und oft feststellen. Findet man Subacidität oder Anacidität des Mageninhaltes, so ist sogar in erster Linie die geringe Konzentration des Magensaftes daran schuld, erst in zweiter Linie dessen geringe Menge. Die Saft- bzw. Wasserergießung in den Magen ist die weniger empfindliche Funktion gegenüber der Säurekonzentrierung. Sie leidet bei organischen Schädigungen der Magenschleimhaut später [Katsch und Kalk[1])].

Supersekretion.

Supersekretion als Reizsymptom findet sich ganz besonders bei Expulsionsstörungen des Magens. Nach der zuerst von Schreiber[2]) in einer Reihe von Arbeiten vorgetragenen Anschauung ist sie Folge der Stauung: die (wenn auch geringen) dauernd im Magen anwesenden Speiserückstände unterhalten eine Dauersekretion. Die Berechtigung dieser Deutung muß für viele Fälle unbedingt zugegeben werden. Anderseits kann man machtvolle Supersekretion beobachten, auch wenn der Magen von Speiseresten leergespült ist. In solchen Fällen die Mikrorctention [Borgbjaerg[3])] anzuschuldigen, erscheint mir etwas künstlich. Mir scheint vielmehr, daß eine Steigerung der Sekretmenge als Reaktion auftritt bei Magenausgangshindernis, gleichsam als motorisch-kompensatorische Einrichtung. Mächtige Sekretionsparoxysmen (Reichmannsches Syndrom) treten auf im Zusammenhang mit einem mehr oder weniger akuten Magenverschluß. Ich habe das im Handbuch der inneren Medizin Bd. III ausführlich behandelt. Wir sehen ja am ganzen Verdauungskanal Sekretionssteigerung oberhalb einer Stenose. Das gilt für den Dünndarmverschluß. Das gilt für Stenosen der Speiseröhre, bei denen der mächtige Speichelfluß sehr auffallend sein kann. Und das gilt wohl auch für den Magenverschluß bzw. die Ausgangsenge des Magens.

An den Aciditätskurven zeichnet sich die Supersekretion besonders durch deren *langen Verlauf* ab. Man findet Aciditätskurven, die stundenlang weiterlaufen oder überhaupt kein Ende finden. Und außerdem bietet die Verfolgung der sog. *Mengenkurve* Möglichkeiten der Schätzung. Von dem Augenblick an, wo die gefärbte Reizlösung darmwärts entleert ist, wird ja nach unserem oben geschilderten Verfahren alle 10 Minuten der ganze jeweils im Magen anzutreffende

[1]) Katsch u. Kalk: Zur Differenzierung der Achylien. Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 25.

[2]) Schreiber: Über Gastrektasie und deren Verhältnis zur chronischen Hypersekretion. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 2. 1896. — Schreiber: Über den kontinuierlichen Magensaftfluß. Dtsch. med. Wochenschr. 1894, Nr. 21.

[3]) Borgbjaerg: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 14, S. 251. 1908.

Saft abgesaugt und in Kubikzentimetern gemessen. Betragen die Einzelportionen mehr als 10 ccm, oder beträgt die Gesamtmenge der in einer Stunde nach dem Entleerungszeitpunkt gewonnenen Proben mehr als 60 ccm, so kann man schon von einer geringen Supersekretion sprechen.

Auch bei der Untersuchung mit dem Probefrühstück ergibt die Ausheberung abnorm große Flüssigkeitsmengen (mehr als 100 ccm). Besonders deutlich kann die Supersekretion hervortreten, wenn man ein „trockenes Probefrühstück", bestehend aus einer Semmel ohne Getränk (Sahli) oder aus einigen Keks (Boas), verabreicht, die rückgeheberte Flüssigkeit ist dann im wesentlichen Sekret.

Subsekretion.

Bei den depressiven Störungen der Magensaftbildung ist häufig auch die Sekretmenge vermindert. Die Aciditätskurven sind kurz. Schnell findet der einzelne Magenvorgang sein Ende. Die Beobachtung der Nachsekretion ergibt nur kleinste Sekretmengen. Bei schwerer organischer Schädigung der Magenschleimhaut möchte man gelegentlich von einem „trockenen Magen" sprechen. Sicher ist das Versiegen des Wasserzustromes die bei weitem schwerere Störung gegenüber der Lieferung eines nur verdauungsuntüchtigen oder mangelhaft verdauungstüchtigen Saftes.

Pathologisches Verhalten der Fermente im Magen.

Das Verhalten der Fermente im kranken Magen hat verhältnismäßig wenig Beachtung und Bearbeitung erfahren [vgl. Krehl[1])]. Pepsinbestimmungen werden selten ausgeführt. Neuerdings setzen sich Loeper[2]) und Günzburg[3]) für Pepsinkraftbestimmungen ein. Beide finden allerdings wenig Nutzen in der früher geübten Bestimmung der peptischen Kraft nach Probefrühstück oder Probemahlzeit. Wichtiger ist ihnen die Pepsinbestimmung im Nüchterninhalt oder im Stauungsinhalt des Magens. Pepsinreichtum soll hier für Ulcus und Reizstörungen der Sekretion sprechen. Loeper glaubt an einen Zusammenhang zwischen Pepsinvermehrung und Magenschmerz. Und wenn so die gastrische Pepsinvermehrung zu lokalen Beschwerden führe, so könne anderseits Mehrung der Pepsinabgabe an das Blut zu Allgemeinsymptomen Anlaß geben. Die Pepsinbildung habe eine bipolare Bedeutung. Nur eine Funktion des Pepsins ist die Eiweißspaltung im Magen. Die andere ist hormonartig (physiologische Pepsinämie). Das Blutpepsin soll blutdruckerniedrigend, peristaltikerregend und vagusreizend wirken. Diese originellen Loeperschen Anschauungen erscheinen zunächst durchaus hypothetisch und rücken das Pepsin allzusehr in den Mittelpunkt der Betrachtung.

Wenn der nüchterne Mageninhalt reichlich proteolytische Kraft entfaltet, so spricht Günzburg von Hyperpepsinie, er findet sie häufig bei Ulcus. Hyperpepsinie nach Günzburg wird dadurch festgestellt, daß das peptische Vermögen durch viertelstündige Erhitzung auf 60° sich nicht abtöten läßt.

Pepsinarmut im Magen ist nach Knud Faber[4]) ein frühes Zeichen von Gastritis; er kennt Fälle, in denen der Hypopepsie später eine Superacidität folgte.

---

[1]) Krehl: Pathologische Physiologie. 10. Aufl., S. 545. Leipzig: F. C. W. Vogel 1920.

[2]) Loeper u. Baumann: Presse méd. 1922, Nr. 49, S. 529; Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, Nr. 13, S. 730. 1922.

[3]) Günzburg: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 33, S. 133. 1924.

[4]) Faber, Knud: Akute und chronische Gastritis. – Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten, von Kraus u. Brugsch. Bd. V, 1. Teil. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1921.

Rütimeyer[1]) hat beobachtet, daß auch nach Feststellung völligen Fermentschwundes bei Achlorhydrie einige Zeit später erneut Fermentbildung auftrat.

Quantitative Pepsinbestimmungen sind angegeben von Fuld und Levison[2]) sowie von Ege[3]). Elegant ist die refraktometrische Pepsinbestimmung nach G. Schorer[4]), deren sich auch Rostock[5]) bedient.

Nach Ege[6]) ist zu beanstanden, daß bei den meisten Pepsinbestimmungen filtrierter Mageninhalt nach Probefrühstück untersucht worden ist. Dies ergibt erhebliche Bestimmungsfehler, weil das Pepsin in bedeutendem Maße an die Nahrungsteilchen, vor allem wohl an die Proteinstoffe des Brotes adsorbiert wird. Die Adsorption ist in starker Abhängigkeit von der Reaktion, maximal bei $p_H = 3—4$, geringer bei $p_H = 1$ und gleich 0 bei $p_H = 6{,}8$. Es ergibt sich daraus, daß die in der Literatur angeführten Pepsinwerte zu niedrig sind, da sie nicht das „Gesamtpepsin" des Mageninhaltes kennzeichnen, sondern nur das „freie" Pepsin, unter Nichtberücksichtigung des „gebundenen". Aus diesem Grunde scheint mir auch für die Pepsinbestimmung die Verwendung reiner einfacher Reizlösungen, etwa unserer Coffeinlösung, gegenüber komplizierten Probeingesten und selbst gegenüber dem Teesemmelfrühstück vorzuziehen. Man umgeht diese Schwierigkeit. Voraussetzung ist allerdings, daß diese Reizlösungen eine normale Pepsinproduktion hervorrufen, worüber genauere Untersuchungen fehlen.

Ungelöst scheint noch heute die Frage, worin das Wesen des Selbstschutzes der Magenwand gegen peptische Andauung besteht. Intakte Zirkulation genügt bekanntlich nicht, um diesen Schutz zu gewähren. Ob ein bestimmtes Ferment, Antipepsin, Träger des Selbstschutzes ist [Weinland[7]), Katzenstein[8])], wird in verschiedener Weise bezweifelt. Die Fermentnatur des Hemmungskörpers kann eher als widerlegt gelten. Antipepsinwirkung zeigen Extrakte sämtlicher Organe, auch das Blutserum. Nach Stolz[9]) ist die Antipepsinwirkung des Blutes abhängig vom Albumingehalt des Serums. Er lehnt den Begriff des Antipepsins als spezifischen Antifermentes ab und schlägt vor, lieber von „Paralysatoren" zu sprechen. Zahlreiche organische und anorganische Verbindungen wirken als Paralysatoren des Pepsins.

Auch im Mageninhalt fanden Blum und Fuld[10]) ein Antipepsin. Es zeigte sich hitzebeständig und widerstandsfähig gegen Alkali und Säure. Nach Jarno[11]) ist dieses sog. Antipepsin des Magensaftes in der Galle enthalten. Demnach wäre die Gallensäuretherapie Glaessners nichts anderes als die von Katzenstein angestrebte Antipepsintherapie. Besonders die Aminosäurenkomponente der gallensauren Salze entfaltet eine energische antipeptische Kraft.

Wenn man die Frage des Selbstschutzes einmal phylogenetisch betrachten würde, so würde man sich vielleicht weniger über das Vorhandensein des Selbstschutzes der Magenwand wundern, als über die Geringfügigkeit des Selbstschutzes bei den höheren Tierarten. Bei niederen Lebewesen, z. B. den Hydraarten, ist der ganze Körper für deren Verdauungsfermente unangreifbar. Dabei ist der

[1]) Rütimeyer: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 18, S. 39. 1912.
[2]) Fuld u. Levison: Biochem. Zeitschr. Bd. 6, S. 473. 1907.
[3]) Ege: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 127, S. 175. 1923.
[4]) Schorer: Dissert. Bern 1908; vgl. den Beitrag von E. Reiss in Abderhaldens Handb. d. biol. Arbeitsmethoden Abt. IV, Teil 6.
[5]) Rostock: Refraktometrische Bestimmung der verdauenden Kraft verschiedener Pepsinpräparate gegenüber tierischem Fibrin. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 39, S. 385. 1924.
[6]) Ege: Biochem. Zeitschr. Bd. 145, H. 1/2, S. 66. 1924.
[7]) Weinland: Zeitschr. f. Biol. N. F. Bd. 26, S. 1 u. 45. 1903.
[8]) Katzenstein: Arch. f. klin. Chir. Bd. 100, S. 939. 1913 u. Bd. 101, S. 1. 1913; Berl. klin. Wochenschr. 1908, S. 1751.
[9]) Stolz: Biochem. Zeitschr. Bd. 141, S. 483. 1923.
[10]) Blum u. Fuld: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 58, S. 505.
[11]) Jarno: Über das Antipepsin des Magens. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 30, H. 3/4.

Schutz streng artspezifisch. Der Körper verwandter Arten wird verdaut. Bei den höheren Lebewesen ist dieser allgemeine Fermentschutz verloren gegangen und beschränkt sich auf die Organe, die starke Verdauungsfermente erzeugen.

Übrigens kann man die Frage aufwerfen, ob nicht bei manchen Formen der Gastritis, mindestens einleitend, Störungen des Schleimhautselbstschutzes eine Rolle spielen, ob man nicht von einer *„autodigestiven" Gastritis* vermutungsweise sprechen dürfte. Ich verweise auf meine Handbuchdarstellung der Magenkrankheiten.

Tryptase ist im Magen oft anwesend infolge der physiologischen Rückflußvorgänge, über die weiter oben schon gesprochen wurde. Durch höhere Säuregrade wird Trypsin zerstört. Wenn daher ein Mageninhalt nach der Entnahme längere Zeit gestanden hat, ehe er zur Untersuchung gelangt, so läßt sich Trypsin darin nicht mehr nachweisen, selbst wenn es ursprünglich anwesend war.

Sekretionsstörungen des Magenschleimes.

Nach Pawlow wird durch mechanische Reizung, z. B. durch Hineinblasen von Sand, die Magenschleimhaut zur Bildung von alkalischem Schleim angeregt. Nach Mitteilungen aus dem Bickelschen Laboratorium[1]) erregt auch elektrische Reizung der Magenschleimhaut die Ausstoßung von Schleim. Ähnlich wirken lokal reizende Substanzen wie Senföl, starker Alkohol, 10proz. Lösung von Argentum nitricum oder Jodtinktur. Ein Temperaturreiz von 70° läßt die Sekretion von verdauendem Saft versiegen und erregt massenhafte Bildung von Schleim. Mit Pawlow faßt man diese Schleimsekretion als eine Abwehrvorrichtung auf.

In Versuchen mit Egan bemerkte ich, daß subcutane Pilocarpininjektionen meist lebhafte Schleimbildung im Magen anregten. Es ist dies wohl eine Erklärung dafür, daß verschiedene Untersucher auf Pilocarpininjektion hin nur wenig Säure im Magen fanden. Kalk[2]) hat auf meine Anregung diese Frage weiterverfolgt. Uschakoff[3]) gab übrigens an: Reizung des peripheren Stumpfes vom durchschnittenen Vagus errege neben der Sekretion von Magensaft auch die Bildung von Magenschleim. Bickel und Pewsner[4]) bestreiten die Beweiskraft dieser Versuche. Stahnke[5]) bestätigt sie.

Da ein verdauungstüchtiges Magensekret den Magenschleim schnell verdaut, findet sich wenig Schleim bei normaler Saftbildung im Magen, weniger noch bei superaciden Verhältnissen und bei Supersekretion. Der Mangel an unverdautem Schleim im superaciden oder supersekretorischen Mageninhalt ist ein Grund, weshalb dieser Mageninhalt in der Regel schnell sedimentiert oder schnell durch ein Filter läuft.

Dagegen wird bei Subacidität reichlicher Schleim getroffen. Der Mageninhalt filtriert langsam, sedimentiert verspätet. Damit ist nach dem oben Gesagten nicht erwiesen, daß in solchen Fällen mehr Schleim gebildet wurde. Anderseits trifft man im achylischen Mageninhalt in manchen Fällen reichlich Schleim.

Es gibt Fälle, in denen man sich des Eindruckes nicht erwehren kann, daß die sehr reichliche Anwesenheit von Schleim nicht allein durch verschlechterte Schleimverdauung, sondern durch Mehrbildung von Schleim erklärt werden

[1]) Bickel: in Oppenheimers Handb. d. Biochem. Bd. III, 1. Hälfte. 1907.
[2]) Kalk: Über den Einfluß des Pilocarpins auf die Tätigkeit des menschlichen Magens. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 32, H. 5/8, S. 219. 1924.
[3]) Uschakoff: Arch. des scienc. biol. Bd. 4, S. 429. 1896.
[4]) Bickel u. Pewsner: Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 2, S. 4 u. 41 u. Nr. 3, S. 77.
[5]) Stahnke: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der neurogenen Entstehung des Ulcus ventriculi. Würzburger Habilitationsschr. Berlin: Julius Springer 1924.

müsse. Nach einigen Beobachtungen [A. Schmidt[1]), Schütz[2]), Galambos[3])] soll der gastritische Schleim zäher sein und auch widerstandsfähiger gegen die Verdauung, selbst durch superaciden Mageninhalt. — Beim akuten Magenkatarrh sieht man auch gastroskopisch [Schindler[4])] die Magenschleimhaut „in allen Teilen mit dichtem, glasigen Schleim bedeckt".

Es gilt daher reichlicher Schleimgehalt im nüchternen Magen oder im ausgeheberten Probefrühstück als wichtigstes Zeichen der Gastritis.

Dauber[5]) und Kuttner[6]) haben anderseits Fälle von nervöser Gastromyxorrhöe, also eine Schleimsekretionsneurose, beschrieben.

Nach J. Kaufmann[7]) soll es auch Zustände mangelhafter Schleimbildung — Amyxorrhoea, oder nach J. Schütz Amyxia gastrica — geben. Durch Wegfall der schützenden Schleimdecke soll die Magenschleimhaut eine Überempfindlichkeit gegen Säure bekommen. So erklärt Kaufmann die Säurebeschwerden im Magen. Diese einleuchtenden und wohl auch teilweise berechtigten Vorstellungen über pathologische Variation der Magenschleimbildung entbehren deshalb einer rechten exakten Grundlage, weil es eine zuverlässige Methode der quantitativen Magenschleimbestimmung bisher nicht gibt. Aussichtsreich erscheint mir ein Verfahren, das mein Mitarbeiter, Herr Dienst, soeben in seiner Frankfurter Dissertation angegeben hat, das jedoch noch weiterer Ausarbeitung bedarf: Wenn man einen elektrischen Strom durch den Magensaft leitet, werden die darin enthaltenen Kolloide ausgeflockt. Sie können als Filterrückstand getrennt und quantitativ geschätzt oder selbst gravimetrisch gemessen werden.

---

[1]) Schmidt, A.: Über die Schleimabsonderung im Magen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 57, S. 65. 1896.

[2]) Schütz, E.: Zur Pathologie der Magenschleimabsonderung. Berl. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 27, S. 1253. — Schütz, E.: Die Methoden der Untersuchungen des Magens. S. 114. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1911.

[3]) Galambos: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 17, S. 395. 1911.

[4]) Schindler: Gastroskopie. München 1923.

[5]) Dauber: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 2, S. 167. 1896.

[6]) Kuttner: Berl. klin. Wochenschr. 1905. — Kuttner: in Spezielle Pathologie und Therapie von Kraus u. Brugsch Bd. V. 1921.

[7]) Kaufmann, J.: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 13, S. 616. 1907.

Pathologische Physiologie spezieller Krankheitsbilder.

Von

G. v. Bergmann und G. Katsch

Frankfurt a. M.

[*Gastritis, Magensaftmangel, Magenneurosen von* G. Katsch-*Frankfurt a. M.* — *Magen- und Duodenalgeschwür, Magenkrebs, Seltene Magen-Duodenalkrankheiten von* G. v. Bergmann-*Frankfurt a. M.*[1]).]

Mit 9 Abbildungen.

1. Gastritis. Gastritis ist ein anatomischer Begriff. Und doch wird klinisch die Diagnose gestellt, ohne daß morphologische Zeichen erhoben wurden. Aus diesem Tatbestand allein ist eine gewisse Verworrenheit, die den Begriff umgibt, verständlich. Und verständlich ist, daß über das pathogenetische Geschehen wenig Klarheit herrscht und wenig exakte Kenntnisse vorliegen. Gewisse Betriebsstörungen des Magens werden im praktischen Gebrauch als Gastritis benannt, ohne daß irgendein Beweis für das Vorliegen einer Entzündung erhoben ist. Man sollte in solchen Fällen lieber von Gastrose sprechen.

Mehr Klarheit ist in naher Zukunft zu erwarten, weil wir durch zwei Verfahren jetzt in die Lage gesetzt werden, wenigstens gelegentlich morphologische Erhebungen über den Zustand der Magenschleimhaut zu machen. Das eine Verfahren ist die Gastroskopie, die neuerdings durch Schindler[2]), Hohlweg[3]) u. a. lebhafte Förderung erfahren hat. Das andere ist die neu ausgebildete Technik der radiologischen Schleimhautreliefuntersuchung, um die sich in erster Linie H. H. Berg[4]) verdient gemacht hat. Durch diese Methoden werden wir künftig auch am Lebenden die anatomische Diagnose Gastritis öfters auf Grund *direkter* morphologischer Zeichen stellen. Nicht zu verkennen ist, daß man sich die Schädigung, die zur Gastritis führt, nicht zu primitiv vorstellen darf. Die Anfälligkeit gegenüber exogenen Schädigungen ist individuell und zeitlich ganz außerordentlich verschieden, wie jedem Arzt, ja selbst dem Laien geläufig ist. Psychische Verstimmungen erhöhen z. B. die Anfälligkeit. Und man muß geradezu annehmen, daß reine Betriebsstörungen am Magen, die dessen Histophysiologie betreffen, Schadenbereitschaften erzeugen, aus denen entzündliche

[1]) Spezielle Krankheitsbilder, die vorwiegend in Motilitätsstörungen bestehen, sind in dem Beitrag von Klee behandelt, die Krankheitsbilder des operierten Magens und dessen Physiologie sind weiter unten von Goetze besprochen.

[2]) Schindler: Atlas der Gastroskopie. München 1923.

[3]) Hohlweg: Der derzeitige Stand der Gastroskopie. Karlsbader ärztl. Vortr. Bd. 7. 1925. Jena: G. Fischer 1926; Münch. med. Wochenschr. 1924, S. 506.

[4]) Berg, H. H.: Zur Kenntnis des Schleimhautreliefs bei Magenkranken. Acta Radiologica 1926. Festschrift für Forssell; Dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1926.

Vorgänge erst hervorgehen. Ja man kann sich vorstellen, daß aus reiner Betriebsstörung zunächst etwa autodigestive Zellschädigungen eingeleitet werden und aus ihnen sich sekundär die Entzündung ergibt, ohne nennenswerten Ingestenschaden. Nur in manchen Fällen handelt es sich um die Einführung toxischer Substanzen, die gleichsam die Schleimhautoberfläche verätzen können (Gastritis bei Säurevergiftung, durch konzentrierten Alkohol usw.). Oft aber scheint es nur eine Überreizung des Organs zu sein durch Stoffe, die an sich nicht giftig oder verdorben scheinen. Eine Überbetätigung des Magens führt zur Schädigung. Daß der chemische Reiz, der die Gastritis erzeugt, nicht in der Art eines Ätzgiftes angreift, das ja in erster Linie die oberflächlichste Schleimhautschicht schädigen würde, führt am eindringlichsten Stoerk[1]) aus. Die histologisch erkennbaren Schädigungen der Magenschleimhaut finden sich häufig keineswegs an den oberflächlichen, gleichsam exponierten Schleimhautteilen, sondern gerade in der Tiefe, ungleichmäßig in der Schleimhaut verteilt. Folgt man den Gedankengängen von Schade[2]) über den Entzündungsvorgang, so sei das Eigentümlichste daran eine Stoffwechselsteigerung, bei der es zu osmotischer Hypertonie und Hyperionie kommt. Diese Veränderungen der Gewebsflüssigkeit leiten dann den Entzündungsvorgang ein.

Veränderte Resorption mag Schädigungen ermöglichen. Es muß auffallen, daß gerade stark *resorptionsändernde Substanzen*, wie Alkohol und gewisse Gewürze (Pfeffer, Paprika, Senföl) im Übermaß genossen, besonders leicht zu Gastritis führen. Gerade der Alkohol ist die Schädlichkeit, die am häufigsten in Betracht kommt.

Die verdorbenen Nahrungsmittel lassen die Frage entstehen nach der schädigenden Wirkung von *Bakterien* und Bakterientoxinen. Obwohl es eine Bakteriologie der akuten Gastritiden bisher nicht gibt, ist grundsätzlich wohl kaum daran zu zweifeln, daß auch Bakterien und Bakteriengifte den chemischen Reiz abgeben können, der zur Gastritis führt (Gastritis infectiosa). Oder daß sie in anderen Fällen am Zustandekommen des Entzündungsvorganges mitwirken, nachdem eine anderweitig verursachte Betriebsstörung vorausging. Es ist durch vielfache Erfahrungen bekannt, daß Bakterien durch die intakte Magenschleimhaut eindringen können. Es dürfte daher nicht gleichgültig sein, wenn abnorm reichlich Bakterien in den Magen gelangen. Es muß aber auch hervorgehoben werden, daß der Magensaft in ordentlicher Konzentration nicht nur Bakterien abtöten, sondern vor allem auch bakterielle Giftstoffe entgiften kann, ähnlich wie er vielerlei artfremdes Eiweiß entgiftet, indem er durch Spaltungen dessen Arteigenheit aufhebt. Insofern bedeutet jede dauernde oder vorübergehende Störung der Magensaftbildung eine Erhöhung der Anfälligkeit des Magens gegenüber eindringenden Schädigungen.

Kompensatorische Vorgänge bei Gastritis müssen aus mehreren Umständen erschlossen werden. Anatomisch findet Stoerk, einer der besten Kenner der Fragen, echte hypertrophisch-hyperplastische Vorgänge im Magenschleimhautparenchym. Er deutet auch den sog. État mamelonné durch hyperplastische Prozesse. Und er findet derartige Vorgänge auch gerade bei Gastritis des Magens, und zwar in denjenigen Anteilen der Schleimhaut, die von dem entzündlichen Prozesse selbst nicht befallen sind und die vikariierend durch Funktionssteigerung für den Ausfall der anderen Schleimhautpartien einzutreten scheinen.

Aber auch klinisch gibt es Hinweise auf reparatorische und kompensatorische Vorgänge in der Magenschleimhaut. Besonders deutlich ergeben sich derartige

[1]) Stoerk: Über Gastritis chronica. Wien. klin. Wochenschr. 1922, Nr. 44. — Stoerk: Zur Pathologie der akuten Gastritis: Ebenda 1925, Nr. 1.

[2]) Schade: Die physikalische Chemie in der inneren Medizin. Dresden: Steinkopff 1920.

Hinweise aus einem über lange Zeit an unserer Klinik beobachteten Fall von Ätzgastritis [KALK[1])].

Gerade aus dieser langen Beobachtung einer Ätzgastritis ergibt sich übrigens, daß *zu verschiedenen Stadien* derselben entzündlichen Erkrankung einer Magenschleimhaut *ganz verschiedene sekretorische Verhältnisse* gehören, und daß sicher auch sekretorische Verhältnisse vorkommen, die man als *„pseudonormal"* bezeichnen muß. Bei derartigem pseudonormalem Verhalten ist zwar die sekretorische Leistung normal und suffizient, auch die Aciditätskurve kann normal sein. Indessen kommt diese Durchschnittsleistung zustande durch ein Zusammentreffen von Unterfunktion und Überfunktion verschiedener Anteile der Magenschleimhaut; es besteht gewissermaßen in ihrem einen Anteil eine Gastritis subacida, im anderen Teil entweder eine Gastritis acida, oder ein nichtentzündlicher Zustand der Hyperplasie mit Leistungssteigerung.

Daß *in gewissen Stadien* der akuten Gastritis starksaures Sekret geliefert wird im Sinne der alten Gastritis acida, ist vielfach zweifelhaft erschienen, muß von uns jedoch auf Grund der Befunde mit der Verweilsondenmethode als Tatsache anerkannt werden.

Sehr regelmäßig werden gastritische Veränderungen in größeren oder kleineren Teilen der Magenschleimhaut gefunden in Fällen von *Ulcus* ventriculi [KONJETZNY[2]), SCHMINCKE[3])]. Über den Zusammenhang gibt es sehr verschiedene Meinungen. Ich verweise auf die Erörterung dieser Frage in dem von G. v. BERGMANN bearbeiteten Abschnitt über das Ulcus ventriculi. — Auch beim *Carcinom* finden sich sehr häufig gastritische Veränderungen, auch hier wohl in der Regel sekundär. Anderseits muß mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß aus glandulären Hyperplasien eine Krebsentwicklung hervorgehen kann [HAUSER[4])].

Chronische Gastritis kann schließlich zur Schleimhautatrophie und *Anadenie* führen. Doch bleibt dahingestellt, ob unter der Wirkung toxischer Einflüsse eine Anadenie auch ohne Entzündung auf Grund einfach atrophierender Vorgänge entstehen kann. Über die Funktionsstörungen, die sich aus Magensaftmangel bzw. Alterationsinsuffizienz ergeben können, verweise ich auf das nächste Kapitel.

Um die *Schwere* der Schleimhautschädigung abzuschätzen, sind in neuerer Zeit drei Verfahren herangezogen worden, die über die einfache Feststellung des Säuremangels hinausgehen.

1. GLAESSNER und WITTGENSTEIN[5]) zeigten, daß nach intramuskulärer Injektion einer wässerigen Neutralrotlösung der Farbstoff nach einiger Zeit durch die Magenschleimhaut ausgeschieden wird. HIRABAYASHI[6]) prüfte das Verfahren an Hunden. LURIA und MIRKIN[7]), KATSCH und KALK[8]) u. a. wendeten die Chromoskopie auf den menschlichen Magen an. Man fand bei Gastritiden verlangsamte oder fehlende Farbstoffausscheidung in den Magen.

2. Es wird die Kurve der Gesamtchloride beachtet [KATSCH und KALK[9])]. Man beobachtet, daß bei niedriger Aciditätskurve nicht immer auch die Kurve

[1]) KALK: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 35. 1925.

[2]) KONJETZNY: Zentralbl. f. Chir. 1923, Nr. 26 u. 52; Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 1923, Nr. 71; Arch. f. klin. Chir. Bd. 129.

[3]) SCHMINCKE: Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 52, S. 1525.

[4]) HAUSER: Vgl. dessen umfassende Gesamtdarstellung im Handb. der spez. pathol. Anat. u. Histol. von HENKE u. LUBARSCH Bd. IV, 1. Teil. Berlin: Julius Springer 1926.

[5]) GLAESSNER u. WITTGENSTEIN: Wien. klin. Wochenschr. 1923.

[6]) HIRABAYASHI: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 33, Nr. 45, S. 71. 1924.

[7]) LURIA u. MIRKIN: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 34, S. 325.

[8]) KATSCH u. KALK: Zur Differenzierung der Achylien. Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 25; vgl. auch KALK: Dtsch. Kongr. f. inn. Med. S. 303. Wiesbaden 1926.

[9]) KATSCH u. KALK: Die Chloride des Magensaftes, besonders bei Salzsäuremangel. Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 20.

der Gesamtchloride gedrückt wird. Niedrige Chlorkurve bedeutet die schwerere Störung und Schädigung der Magenschleimhaut.

3. Es wird nach Einlegen der Verweilsonde unter Beobachtung der nötigen Vorsicht $^1/_2$ mg Histamin subcutan verabreicht (Kalk). Damit wird ein sehr starker Reiz unmittelbar auf die sezernierenden Drüsen ausgeübt. Es zeigt sich nun, in welchem Umfange auf diesen sehr starken Reiz noch Salzsäure gebildet wird. Manche Mägen, die bei schwächerer Reizung subacid oder achylisch erscheinen, bringen auf den Histaminreiz eine bemerkenswerte Säurebildung zustande. Bei anderen lockt auch Histamin keine nennenswerten Aciditäten hervor. Wir suchen hierbei also nicht die Reaktion auf einen Standardreiz, sondern die noch vorhandene Fähigkeit zur Salzsäurebildung zu ermitteln.

Man kann übrigens diese verschiedenen Methoden oft ohne besonderen Zeitverlust am gleichen Tage gerade bei Achyliemägen zur Anwendung bringen, weil der einzelne Magenversuch kurz läuft. (Über das Technische vgl. Handb. d. inn. Med. Bd. III, 1. Teil, S. 574.) Auf Grund unserer Erfahrungen können wir in bezug auf die Schädigung der säurebildenden Magenschleimhaut etwa folgende Befundstaffel aufstellen:

1. normale oder nur verringerte Säurebildung auf Alkohol- bzw. Coffeinreiz;
2. Säurebildung nur auf Histaminreiz;
3. keine Säurebildung, nur Sekretvermehrung auf Histaminreiz;
4. Verlust der Fähigkeit, Neutralrot auszuscheiden;
5. auf Histaminreiz erfolgt auch keine Sekretvermehrung mehr.

Das Symptom „niedrige Chlorkurve" läßt sich nicht einfach in diese Staffel einordnen. Es hat in bezug auf den Schleimhautzustand eine etwas andere, vielleicht auch andere Zellelemente betreffende Bedeutung.

2. Magensaftmangel *(Achylia gastrica)*. Von Magensaftmangel sprechen wir, wenn die Magenschleimhaut nicht die für den normalen Magenvorgang erforderliche Saftmenge in der erforderlichen Konzentration liefert. Klinisch hat sich dafür der Ausdruck Achylie eingebürgert, der der Wortbildung nach nicht ganz korrekt ist.

Es gibt Achylien als reine Funktionsstörung, sogar durch psychische Hemmung. Häufiger ist Achylie als Gastritisfolge. Praktisch am häufigsten wird sie bei chronischer Cholecystitis getroffen [vgl. G. v. Bergmann[1])], aber auch bei chronischem Alkoholismus, im Gefolge der Ruhr und anderer Infektionskrankheiten usw. — Strittig ist das Vorkommen einer sog. konstitutionellen Achylie. Man findet Fälle, die in diese Gruppe hineinzugehören scheinen bei Morbus Addisonii, bei Basedow, bei polyglandulärer Insuffizienz usw.

Sehr regelmäßig gehört Achylia gastrica zur Anaemia perniciosa Biermer und zum *fortgeschrittenen* Magenkrebs.

Mangelhafte Magensaftbildung ergibt ohne weiteres bestimmte *Funktionsausfälle*. Die Verflüssigung der Eiweißstoffe, die Quellung und Verdauung des Bindegewebes, die Lösung von Knochenteilen, Fischgräten, teilweise auch von Muskelgewebe ist aufgehoben. Nicht minder die Zerkleinerung der Amylaceennahrung: alles Backwerk besteht (Strauss) gewissermaßen aus einem Kleberschwamm mit eingelagerter Stärke. Durch Verdauung des Eiweißgerüstes wird das Brot im Magensaft zerkrümelt. Dieser Vorgang, den Strauss als „Amylorhexis", Strasburger als „Artorhexis" bezeichnet, ist gleichfalls bei der Achylie gestört. So ist die physiologische Verflüssigung und Aufbereitung als Ganzes im Magen geschädigt. Es besteht eine Alterationsinsuffizienz. Auch der bactericide „Wächterdienst" des Magens ist aufgehoben. Es passieren mit der Nahrung

[1]) Bergmann, G. v.: Jahresk. f. ärztl. Fortbild. Märzheft 1926.

Mikroben, die nicht „darmberechtigt" [v. NOORDEN[1])] sind. Darmstörungen können folgen und eine Resistenzverminderung gegenüber Infekten wie Cholera, Ruhr und geringeren Erregern von Enteritiden.

Der mechanische Magenvorgang, in dem die Verflüssigung ein wesentlicher Faktor ist, muß sich ändern. Alle steuernden Einflüsse auf die Motilität, die sonst während des Verlaufes der Magenverdauung erfolgen, kommen in Fortfall. Man braucht nicht nur an den vielfach überwerteten „Säurereflex" zu denken, der vom Duodenum aus hemmend auf die Magenentleerung wirkt. Gegenüber einem Mageninhalt, der sich nicht verändert, hat die retinierende Funktion Sinn und Anregung verloren. So wird verständlich, daß in einer Anzahl von Fällen, trotz schlechter Verflüssigung, ein beschleunigter Abschub nach dem Darm erfolgt — eine sekundäre Retentionsinsuffizienz eintritt.

Die Verdauungsaufgabe des Magensaftes wird vom Darmsaft größtenteils übernommen. Besonders das Pankreassekret wird zur Spaltung der Eiweißkörper vermehrt herangezogen und vollbringt die Zerlegung auch der peptisch nicht vorverdauten Nahrung. Nur die erwähnten Gerüst- und Stützsubstanzen vermag es nicht anzugreifen. Es liegt auf der Hand, daß bei manchen Achylikern, bei denen der Ausfall der Magenverdauung, was die Ausnutzung betrifft, glänzend kompensiert ist, eine Mehrarbeit des Pankreas angenommen werden darf. Gelegentlich sind auch Zeichen festgestellt worden, die für eine Vermehrung der äußeren Pankreassekretion sprachen [EHRMANN und LEDERER[2]), KATSCH und v. FRIEDRICH[3])]. Anderseits wird von GROSS[4]) u. a. für eine Reihe von Fällen — besonders für die mit Durchfällen einhergehenden — eine gleichzeitige Pankreasachylie angenommen. Indessen genügen die vorliegenden Beobachtungen nicht, dies fatale Zusammentreffen für häufig anzusehen [ISAAK-KRIEGER[5])] und die Neigung mancher Achyliker zu chronischen Durchfällen stets durch eine Pankreasachylie zu erklären. Salzsäure ist bekanntlich ein starker Erreger der Pankreassekretion. Deshalb folgern eine Reihe von Autoren [GLAESSNER, A. SCHMIDT[6])], Salzsäuremangel bedinge funktionelle Pankreasachylie. Beweise dafür fehlen; sie sind, wie ich kürzlich ausgeführt habe[7]), aus methodischen Gründen zur Zeit schwer zu erbringen. Sicher ist eins: Magenachylie bedingt einen Bedeutungswandel für die Pankreasfunktion. Der Bauchspeichel wird für die Proteinspaltung zur fast einzigen Instanz.

Die Ausnutzung der Nahrung kann vollkommen sein, wie nicht nur die Stuhlmikroskopie (A. SCHMIDT, STRASBURGER), sondern auch Stoffwechseluntersuchungen ergeben. Bei Belastung mit reichlicher Fleischzufuhr stellte TABORA[8]) anderseits doch große Stickstoffverluste im Kot fest. Es besteht also, selbst beim kompensierten Achyliker, eine Herabsetzung der Assimilationsgrenze für Eiweißnahrung. Die reichliche Anwesenheit unverdauter Eiweißmengen im Darm gibt Anlaß zu vermehrten Fäulnisvorgängen. Magensaftmangel be-

[1]) v. NOORDEN: Über Durchfalls- u. Verstopfungskrankheiten. München u. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1922.

[2]) EHRMANN u. LEDERER: Dtsch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 20, S. 879.

[3]) KATSCH u. v. FRIEDRICH: Bauchspeichelfluß auf Ätherreiz. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 3, S. 112.

[4]) GROSS: Über das gleichzeitige Vorkommen von Achylia gastrica und pancreatica. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 51, S. 2797.

[5]) ISAAK-KRIEGER: Zur Frage der duodenalen Pankreasdiagnostik. Klin. Wochenschr. 1924, H. 13, S. 528; Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 92, S. 259. 1921; Med. Klinik 1922, S. 431.

[6]) SCHMIDT, A.: Funktionelle Pankreasachylie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 87, S. 456.

[7]) KATSCH: Zur duodenalen Pankreasdiagnostik. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 39.

[8]) v. TABORA: Die Darmerscheinungen bei Achylia gastrica. Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 20, S. 865; Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 53, S. 460.

deutet insofern eine Disposition zu intestinaler Fäulnisdyspepsie (v. Tabora). Durch diese werden von v. Tabora die chronischen Durchfälle gewisser Achyliker erklärt. Doch herrscht hierüber nicht Einigkeit. Nach anderen sind es vorwiegend Darmsekrete, die den Stoff zu vermehrter Fäulnis liefern. v. Noorden schreibt: „Unter der gewaltig großen Zahl von Darmentzündungen mit faulig dyspeptischem Charakter bilden die wahrhaft gastrogenen meines Erachtens die kleine Minderheit." Baumstark und Cohnheim[1]) haben experimentell an Fistelhunden auch den umgekehrten Zusammenhang gefunden: durch künstlich erzeugte Gärung im Darm wurde der Magensaft weniger sauer — „enterogene" Hypochlorhydrie.

Durch Untersuchungen mit Hilfe von sehr langen Sonden haben wir neuerdings auch Kenntnisse über die Bakterienbesiedelung im oberen Dünndarm bei Achylia gastrica [van der Reis[2])] und sind nicht mehr auf Schlüsse aus der bakteriologischen Untersuchung der Faeces angewiesen. Nach van der Reis ist das Bakterienbild im oberen und mittleren Dünndarm reichhaltiger, üppiger als in der Norm, während im unteren Ileum die Veränderungen geringer sind. Ansiedlung darmfremder Keime fand sich nicht. Das Bild ändert sich, wenn zur Achylia gastrica eine Achylia pancreatica hinzutritt: im ganzen Jejunum finden sich dann neben den üblichen Mikroben auch trypsinbildende (Bacillus Chloacae).

Nicht nur die Ansichten über die Auswirkungen des Magensaftmangels auf die Vorgänge im Darm sind verschieden, sondern wohl diese Auswirkungen selbst. Fortfall der Magenverdauung bedeutet für den nachgeschalteten Darm den Fortfall eines Milieufilters, eine Disposition zu mancherlei Wandel und Erschütterung im chemischen, bakteriellen und ultramikrobiellen (d' Herelle) Milieu und deren Interrelationen.

Es ist uns verständlich, daß Achylia gastrica in bezug auf Calorienausnutzung, Gesundheitsgefühl, Leistungsfähigkeit des Individuums vollkommen kompensiert sein kann; Krankheitsbereitschaften schafft Achylie stets. Worauf die individuell stabilere Kompensation des einen Achylikers, worauf die größere Anfälligkeit des anderen beruht, das durchschauen wir meistens nicht.

3. Magenneurosen. Betriebsstörungen, welche bei Magenneurosen vorkommen, sind in diesem Handbuche teils unter den Störungen der Motilität (Klee), teils unter den Störungen der Sekretion abgehandelt worden. Hier sei nur kurz auf die *gastrischen Ausdrucksneurosen* eingegangen, während ich im übrigen auf meine Darstellung der Magenneurosen im Handb. d. inn. Med. von v. Bergmann und Staehelin Bd. III, S. 606 verweise.

Eines der stärksten vegetativen Ausdrucksmittel ist der *Brechakt*. Er tritt reflektorisch ein bei höchstgradiger Empfindung von Ekel. So kann man schlechthin viele Brechneurosen als *Ekelneurosen* bezeichnen. Anderseits schildert manchmal „Ekel" nicht ganz die Affektlage, die die Brechneurose ausdrückt. Es handelt sich aber stets um schroffe, *triebmäßige Ablehnung* von Menschen oder Vorgängen, denen das Individuum durch rationale Methoden nicht aus dem Wege gehen kann.

Auch das *Luftschlucken* ist mit Recht als Ausdrucksvorgang aufgefaßt worden [Heyer[3])]. Zu Luftschluckern werden nach dieser Auffassung Menschen,

[1]) Baumstark: Über Hervorrufung von Magenfunktionsstörungen vom Darm aus Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 84, H. 7, S. 437. 1913.

[2]) van der Reis: Die Flora des Dünndarms bei pathologischen Zuständen. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 35, H. 4/6, S. 296. 1923.

[3]) Heyer: Psychogene Funktionsstörungen des Verdauungstraktus. Wien: Julius Springer 1925.

„die oft etwas herunterschlucken müssen". Ausdrücke der Volkssprache sind oft wegweisend für die Deutung neurotischer Mechanismen. Freilich können hierdurch nur manche Fälle von Aerophagie erklärt werden.

Als Ausdrucksvorgänge müssen wir anderseits hervorheben: vielerlei *Störungen des Appetits*. Appetit und Hunger sind keine Magenfunktionen, sind komplex zu verstehen [vgl. die ausgezeichnete Studie von Durig[1])]. Sie hängen aufs engste zusammen auch mit der Grundeinstellung zum Leben, Bejahung oder Verneinung, Kraft oder Schwäche des Lebenstriebes. Leicht verständlich ist es, daß Abwandlungen des Appetits auch Funktionsstörungen des Magens im Gefolge haben können. Eine abnorme Gier führt zur Supersekretion und Hypersekretion, Darniederliegen des Lebensgefühles mit Inappetenz zur Achylie. Auch als Ekelausdruck wird Achylie manchmal beobachtet.

In gewissen *neurotischen Ptosebeschwerden* sehe ich ferner ein Ausdrucksphänomen dieser Art. Als körperliche Begleiterscheinung des Nichtkönnens, Versagens, der subjektiven Hinfälligkeit gibt es eine Art *Kollapseinstellung* des vegetativen Systems. Dabei gerät die feine Regulation der Bauchstatik [vgl. Bruns[2])] in Unordnung; und es kommt zu jenen Empfindungen, die man als Ptosebeschwerden kennzeichnet, wenn nicht zu einer morphologisch erkennbaren Längung des Magens, auch mit Hypotonie. Man könnte in diesem Sinne von *neurotischer Bauchstatik* sprechen. Diese disharmonische Bauchstatik kann sich in gewissen Situationen anfallartig bis zur Ohnmacht steigern (Wenckebach). Ist im Zusammenhang mit der affektiven Grundeinstellung einer Person diese ptotische Einstellung langdauernd vorhanden, so hinterläßt sie wohl schließlich *bleibende* Wandlungen von Form und Lagerung der Baucheingeweide. Anderseits bereitschaftet ein von Haus aus asthenischer Habitus mit der entsprechenden asthenischen Psychik zu neurotischen Einstellungen der geschilderten Art, wie ja der Astheniker oft auch für andere Mechanismen neurosebereit ist. Ich verweise im übrigen auf das ausführliche Kapitel über die Gastroptose im Handb. d. inn. Med. Bd. III.

4. Ulcus. Das Magenulcus, namentlich von Cruveilhier[3–8]) 1825 klassisch beschrieben, gehört nicht nur praktisch zu den wichtigsten Magenkrankheiten, sondern hat in Bezug auf seine Entstehungsbedingungen ständig und namentlich in den letzten 15 Jahren so sehr im Mittelpunkt des Interesses gestanden, daß eine Fülle von Problemen gerade der pathologischen Physiologie zum Verständnis seines Werdens und Bestehens herangezogen wurden. Trennt man es nicht nach anatomischen Grenzen von dem des Duodenum und dem der untersten Oesophaguspartie, ja vom Ulcus jejuni, das nur nach Operationen entsteht (wenn das Jejunum mit dem Magen unmittelbar durch Anastomose verbunden wird), ab, so ist dem Ulcus gemeinsam, daß wir es nur dort finden, wo peptische

---

[1]) Durig: Appetit. Wien. klin. Wochenschr. 1925, H. 4.

[2]) Bruns: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 131, H. 1/2. 1919.

[3]) Cruveilhier, J.: Maladies de l'estomac considération générale sur le ramollissement etc. Atlas d'anatomie, path. du corps humain etc. Bd. I, Tafel 1 und 2, H. 10, S. 1. Paris 1829/35.

[4]) Cruveilhier, J.: Maladies de l'estomac. de l'ulcère simple chronique de l'estomac, Bd. I, Tafel 5 u. 6, H. 10, S. 1—8. Paris 1829/1835.

[5]) Cruveilhier, J.: Maladies de l'estomac considération générale sur les ulcérations folliculaires de l'estomac, 1 c, Bd. II, H. 30, S. 1—2. Paris 1829/1835.

[6]) Cruveilhier, J.: Mém. sur l'ulcère simple chron. de l'estomac. Rev. méd. franç. et etrangère Bd. I, S. 236, 352 u. Bd. III, S. 24. 1838.

[7]) Cruveilhier, J.: Maladies de l'estomac hémorrhagies. Erosions ou ulcérations hémorrhagiques. Atlas d'anatomie du corps humain. Bd. II, H. 31, S. 1. 1842.

[8]) Cruveilhier, J.: Maladies de l'oesophage et des intestins. Maladies du duod. etc. Atlas d'anatomie, path. du corps humain etc. Bd. II, H. 19, S. 1. 1842.

Verdauung besteht. Daher sein Name „Ulcus pepticum". Die ungeheure Häufigkeit am Duodenum — über der Kardia ist es ganz selten — in dessen präpapillärem Abschnitt wurde erst von Moynihan[1–6]) und den Brüdern Mayo[7–9]) erkannt und führte dann auch in Deutschland seit 1912 zur Erkenntnis, daß die früher angenommene Seltenheit — 1 Ulcus duodeni auf 45 Ulcera ventriculi (Ewald[10–15]) — dahin zu korrigieren ist, daß am Duodenum das Ulcus etwa gleich häufig ist wie am Magen. Chirurgen[16, 17]) (A. Bier), Internisten [v. Bergmann und Mitarbeiter[18–30])] erkämpften den Umschwung für Deutschland, während

[1]) Moynihan, B.: Das Ulcus duodeni. Deutsch von Kreuzfuchs. Dresden u. Leipzig 1913.

[2]) Moynihan, B.: A serie of cases of peptic. gastric and duod. ulcer. Lancet 1905.

[3]) Moynihan, B.: Duodenal ulcers. Philadelphia u. London: W. B. Saunders Comp. 1910.

[4]) Moynihan, B.: The diagnosis and treatment of duodenal ulcer. Lancet 1910.

[5]) Moynihan, B.: Über das Ulcus duodeni. Wien. med. Wochenschr. 1912, Nr. 10.

[6]) Moynihan, B.: Zwei Vorlesungen über das Magen- und Duodenalgeschwür. Deutsch. von Clairmont. Berlin: Julius Springer 1925.

[7]) Mayo: Brit. med. journ. Tl. 88, S. 1299. 1906.

[8]) Mayo: A study of gastric and duodenal ulcers. Ann. of surg. Tl. 1, S. 885. 1908.

[9]) Mayo: Ulcer of duodenum with record of 272 operations. Journ. of the Americ. med. assoc. 1908, S. 556.

[10]) Ewald, C. A.: Die Lehre von der Verdauung. S. 129. Berlin 1879.

[11]) Ewald, C. A.: Klinik der Verdauungskrankheiten. Bd. II, 1889.

[12]) Ewald, C. A.: Das runde Magengeschwür, Ulcus rotundum, perforans, chronicum, corrosivum, simplex, pepticum, ventriculi. Realenzyklopädie Bd. 14, S. 297. 1897.

[13]) Ewald, C. A.: Diagnose und Therapie des Magengeschwürs. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. S. 31. Wiesbaden 1902.

[14]) Ewald, C. A.: Die Deutsche Klinik am Eingang des 20. Jahrhunderts 1905. Bd. V.

[15]) Ewald, C. A.: Diagnose und Behandlung des Ulcus oesophagi pepticum und Ulcus duodenale. Berl. klin. Wochenschr. 1910, S. 180.

[16]) Bier, August: Über das Ulcus duodeni. Dtsch. med. Wochenschr. 1912, S. 788 u. 836.

[17]) Bier, August: Zur Diagnose des Ulcus duodeni. Dtsch. med. Wochenschr. 1913, S. 2492.

[18]) Bergmann, G. v.: Die Röntgendiagnostik des Ulcus duodeni. Röntgentaschenbuch. Bd. V. 1913.

[19]) Bergmann, G. v.: Die Bedeutung der Radiologie für die Diagnostik der Erkrankungen des Verdauungskanals. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 22. 1916.

[20]) Bergmann, G. v.: Zur Pathogenese des chronischen Ulcus pepticum. Berl. klin. Wochenschr. 1918, S. 524 u. 537.

[21]) Bergmann, G. v.: Magen-Darmkrankheiten (Therapie des praktischen Arztes) Bd. III. 1920.

[22]) Bergmann, G. v.: Ulcusprobleme. Jahresk. f. ärztl. Fortbild. März 1921.

[23]) Bergmann, G. v.: Die Röntgenuntersuchung des Magens. In Kraus-Brugsch: Spez. Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. Bd. V, S. 367. 1914.

[24]) Bergmann, G. v.: Die Funktion des operierten Magens im Röntgenbilde. Verhandl. d. dtsch. Röntgenges. Bd. 13.

[25]) Bergmann, G. v.: Ulcus duodeni. Vortrag auf der 100. Jahresfeier Dtsch. Naturforscher und Ärzte, Leipzig 1922. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 4, Suppl.-H. 1923.

[26]) Bergmann, G. v.: Die nervösen Erkrankungen des Magens. Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. S. 168. Kissingen 1924.

[27]) v. Bergmann: Ulcus pepticum ventriculi, duodeni und jejuni. In Bergmann-Staehelins Handb. d. inn. Med. Bd. III, 1. Teil. 1926.

[28]) Westphal, K. u. G. Katsch: Das neurotische Ulcus duodeni. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 26, S. 391. 1913.

[29]) Westphal, K.: Untersuchung der Frage der nervösen Entstehung peptischer Ulcera. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 14, S. 327. 1914.

[30]) Westphal, K.: Über die Engen des Magens und über Beziehungen zur Chronizität der peptischen Ulcera. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 32, S. 659. 1920.

die Pathologen [HART[1-3]), GRUBER[4-8])] erst hinterher das klinische Postulat anerkannten durch Nachweis der Häufigkeit der vorher meist völlig übersehenen Narben im Duodenum. Die Lehre, daß nur das blutende Ulcus (Blutbrechen, Melaena), auch das „okkult" blutende [BOAS[9])] sicher zu erkennen sei, fiel: nur ein kleiner Teil der Ulcera blutet. Der Beschwerdekomplex wurde zum führenden Symptom, namentlich beim Ulcus duodeni [SOUPAULT[10-12]), MOYNIHAN]. Dieser Ära entstammt die Gliederung Ulcus des Magenkörpers und „juxtapylorisches" oder „parapylorisches" Ulcus [KNUD FABER[13, 14]), H. STRAUSS[15]) u. a.]. Die direkten Zeichen anatomischer, auch funktioneller Art durch das Röntgenverfahren nach ÅKERLUND-BERG[16-25]) erübrigen die anatomische Resignation, nicht auszusagen, ob das Ulcus vor oder hinter dem Pylorus liegt, es lassen sich heute meist ganz präzise lokale Aussagen machen. Endlich wurde erkannt, daß das Ulcus bestimmte

[1]) HART, C.: Über neurotische Hämorrhagie. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 13, S. 242. 1913.

[2]) HART, C.: Über das Ulcus duodeni. Med. Klinik 1914, S. 363.

[3]) HART, C.: Erhebungen und Betrachtungen über das Geschwür des Zwölffingerdarms. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 31, S. 291. 1918/19.

[4]) GRUBER, G. B.: Zur Statistik der peptischen Affektionen im Magen, Oesophagus und Duodenum. Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 1668 u. 1730.

[5]) GRUBER, G. B.: Ärztlicher Verein München, Sitzg. v. 23. X. 1912. Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 2840.

[6]) GRUBER, G. B.: Zur Lehre über das peptische Duodenalgeschwür. Mitt a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 25, S. 465. 1920.

[7]) GRUBER, G. B.: Ulcusträger und Ulcuskranke. Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 1294.

[8]) GRUBER, G. B.: Die pathologische Anatomie des Ulcus duodeni. Ref. Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte. Leipzig 1922. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Suppl.-Bd. 4, H. 1, S. 1. 1923.

[9]) BOAS, J.: Diagnostik und Therapie der Magenkrankheiten. 8. u. 9. Aufl. Leipzig: G. Thieme 1925. Dort Literaturangaben über die zahlreichen weiteren Arbeiten von BOAS.

[10]) SOUPAULT: Bull. et mém. de la soc. de thérap. 1901, S. 448.

[11]) SOUPAULT: Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1902.

[12]) SOUPAULT: Traîtes des maladies de l'etomac. Paris 1906.

[13]) FABER, KNUD u. LANGE: Das chronische juxtapylorische Magengeschwür. Med. Klin. 1913, Nr. 34, S. 1359.

[14]) FABER, KNUD: Die Krankheiten des Magens und des Darmes. Deutsch von SCHOLZ. Berlin: Julius Springer 1924.

[15]) STRAUSS, H.: Über das Ulcus pepticum. Therapie d. Gegenw. 1920, Nov.-Heft.

[16]) ÅKERLUND, ÅKE: Spastische Phänomene und eine typische Bulbusdeformität bei Duodenalgeschwüren. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 4.

[17]) ÅKERLUND, ÅKE: Drei Fälle von röntgendiagnostizierten kombinierten Magen- und Duodenalgeschwüren, zu wiederholten Malen kontrolliert unter interner Behandlung. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. 1920, H. 27.

[18]) ÅKERLUND, ÅKE: Röntgenologische Studien über den Bulbus duodeni mit besonderer Berücksichtigung des Ulcus duodeni. Acta radiol. Suppl.-H. Stockholm 1921 (in Deutsch erschienen).

[19]) ÅKERLUND, ÅKE: Die Röntgendiagnostik des Ulcus duodeni mit Hinsicht auf die direkten Symptome. Ref. auf der Naturforscher-Tagung, Leipzig 1922. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. 3. Kongreßheft.

[20]) BERG, H. H.: Über den Nachweis des Zwölffingerdarmgeschwürs mit Röntgenstrahlen. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 25.

[21]) BERG, H. H.: Zur differentiellen Diagnose Ulcus-Magenneurose. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1924.

[22]) BERG, H. H.: Über engste Verbindung von Röntgendurchleuchtung und Aufnahmeverfahren. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 30, H. 1, S. 25. 1925.

[23]) BERG, H. H.: Aussprache zum Referat FORSSELL. Verhandl. d. Röntgenges. Bd. 16; Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Kongreßheft. 1925.

[24]) BERG, H. H.: Direct signes of duodenal ulcer. Brit. journ. of radiol. Bd. 30, S. 303. Oktober 1926.

[25]) BERG, H. H.: Die direkten Röntgensymptome des Ulcus duodeni und ihre klinische Bedeutung. Habilitationsschrift. Leipzig: G. Thieme 1926.

Prädilektionsstellen hat, die schon Brinton vor 50 Jahren annähernd richtig erfaßte und zur „Lokalisationsregel" von Aschoff[1 6]) und K. H. Bauer[7 10]) führten. Es findet sich, abgesehen von seltenen Ausnahmen (Oesophagus, tiefe Duodenalpartien), entweder nahe der kleinen Kurvatur, häufiger mehr zur Hinterwand hin, oder im Duodenum in der Pars horizontalis superior, auch dort häufiger zur Hinterwand gelegen. Die angebliche Zunahme des Ulcus während des Krieges ist irrtümlich, erklärbar daraus, daß seit 1912 und 1913, langsam zunehmend, die neue Erkenntnis von der Häufigkeit des Duodenalulcus sich erst bei uns durchsetzte. Das gleiche gilt von den angeblichen geographischen Unterschieden, die Anglo-Amerikaner erkannten früher die Häufigkeit des Ulcus duodeni — außerdem ist vom diagnostischen Können des Einzelnen gerade diese Häufigkeitsstatistik besonders abhängig. *Anatomisch* spricht Rokitansky[11, 12]) vom runden Defekt „wie mit einem Locheisen herausgeschlagen": die Anlage ist keine gleichmäßig konzentrische, nach Hauser[13]) ein schiefer Trichter, der in ganz verschiedener Richtung verläuft, so besteht der treppenförmige Abfall der einen Seite, der überhängende Rand der anderen. Hauser schließt daraus auf einen peptisch angedauten Infarkttrichter und eine akute Entstehung des Ulcus simplex Cruvelhier gleich in ursprünglicher Größe. Er scheidet davon scharf anatomisch das Ulcus chronicum. Aschoff und seine Schule denken die Mehrzahl der Ulcera aus Erosionen langsam wachsend entstanden, trennen jene vereinzelten Erosionen an den Prädilektionsstellen des Ulcus pathogenetisch von jenen allerorts entstehenden Stigmata und Erosionen, die bei septischen und Entzündungsprozessen des Magens, bei Kreislaufstörungen, Hirnläsionen u. a. m. sich entwickeln. Aschoff verlangt eine strenge Scheidung, pathogenetisch, zwischen der ersten Entstehung der Erosion und dem Chronischwerden des Ulcus aus dieser Erosion. Die Klinik stellt neuerdings Hauser folgend (v. Bergmann) die akute Ulcusentstehung und die schnelle Heilung als häufigen Vorgang hin und meint, das Ulcus chronicum sei häufiger das nicht verheilte akute, wie das aus einer kleinen Erosion langsam sich ent-

[1]) Aschoff, L.: Über die mechanischen Momente in der Pathogenese des runden Magengeschwürs und seine Beziehungen zum Krebs. Dtsch. med. Wochenschr. 1912, S. 494.

[2]) Aschoff, L.: Pathol. Anat., ein Lehrbuch usw. 3. Aufl., S. 738. 1913; 5. Aufl., S. 754.

[3]) Aschoff, L.: Über das Relief der Magenschleimhaut und seine Bedeutung für Lokalisation und Formgebung der Magengeschwüre. Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre 1917.

[4]) Aschoff, L.: Über den Engpaß des Magens, ein Beitrag zum funktionell-anatomischen Aufbau des Magens. Jena 1918.

[5]) Aschoff, L.: Über den Engpaß des Magens. Med. Klinik 1920, S. 974.

[6]) Aschoff, L.: Über die Beziehungen der Schleimhauterosien zum Ulcus rotundum ventr. chron. Vorträge über Pathologie, gehalten an den Akademien und Universitäten Japans 1924. Jena: Gustav Fischer 1924.

[7]) Bauer, K. H.: Das Lokalisationsgesetz der Magengeschwüre und daraus sich ergebende neue Fragestellungen für das Ulcusproblem. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 32, S. 217. 1920.

[8]) Bauer, K. H.: Über Lokalisation und Entstehung der Magengeschwüre. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 1136.

[9]) Bauer, K. H.: Über das Wesen der Magenstraße. Arch. f. klin. Chir. Bd. 124, S. 565. 1923.

[10]) Bauer, K. H.: Über die Magenstraße. Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 22, S. 713.

[11]) Rokitansky, C.: Über das perforierende Magengeschwür. Med. Jahrb. d. Österr. Staates Bd. 18, S. 184. 1839.

[12]) Rokitansky, C.: Handb. d. spez. pathologischen Anatomie, Bd. II, 1842; Bd. III, 1861.

[13]) Hauser, G.: Peptische Schädigungen des Magens und Darmes. In Henke-Lubarschs Handb. d. spez. pathol. Anat. u. Histol. Bd. IV, Tl. 1. Berlin: Julius Springer 1926. Dort Verzeichnis weiterer Arbeiten Hausers.

wickelnde Ulcus. Die mangelnde Heilungstendenz des chronischen Ulcus ist schon erklärbar aus den callösen, schlecht vascularisierten Rändern. Es zeigt Neigung zur Penetration in die Nachbarorgane, Leber, Pankreas und auch anderwärts hin (penetrierendes Ulcus), aber mindestens 40—50% der frischen Ulcera kommen zur Heilung.

Der *Röntgenbefund* zeigte zunächst die Nische [FAULHABER[1-3]), HAUDEK[4,5])] an der kleinen Kurvatur gegenüber dem „Zirkulärspasmus von Muskelschlingen". Diese und andere sekundäre Funktionsstörungen, wie Pylorospasmus, duodenale Magenmotilität, d. h. anfängliche Beschleunigung, spätere Verlangsamung in der Entleerung, häufiger 6-Stundenrest [HAUDEK[6])], traten in den Hintergrund, seit die „gezielten Momentaufnahmen" und die Füllungen mit geringen Mengen des Kontrastmittels bei Kompression „Reliefbilder der Magenschleimhaut" gewinnen lassen und es ermöglichen, zahlreiche Bilderserien im optimalen Moment zur Darstellung zu bringen (ÅKERLUND[7]), H. H. BERG[7,8]). Die spastischen Störungen beim Ulcus erweisen sich als eher überschätzt, da vieles vorher so Aufgefaßte entzündliche Schwellung, verändertes Schleimhautrelief in der Umgebung des Ulcus ist. Aber auch die narbige Retraktion, die Konkavität des Konturs beiderseits der Ulcusnische, die fingerartige Einstülpung, die von der großen Kurvatur auf das Ulcus hinweist, ein Teil der Sanduhrformen des Magens bei Ulcus, die „schneckenförmige Einrollung" der kleinen Kurvatur [SCHMIEDEN[9-12])], die „Aufzehrung" des Bulbus duodeni, ja die Miteinbeziehung der großen Gallenwege ist im Einzelfalle das Resultat anatomischer Formungen, aber sehr wesentlich auch von Dauerverkürzungen der Muscularis propria (sog. Spasmen), nicht zuletzt aber Funktionsänderungen der Muscularis mucosae, kombiniert mit entzündlichen und ödematösen Veränderungen, die von den einen Autoren mehr als Ulcusfolge (v. BERGMANN), von anderen als mit dem Ulcus parallelgehend oder auch den Substanzverlust bewirkend [KONJETZNY[13,14])] angesehen werden. Einige Bilder aus der Frankfurter Klinik demonstrieren diese Röntgenbefunde

[1]) FAULHABER: Zur Röntgendiagnostik des tiefgreifenden callösen Ulcus ventriculi. Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 2073.

[2]) FAULHABER: Zur Diagnose und Behandlung des chronischen Ulcus pylori. Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 17 u. 18.

[3]) FAULHABER: Die Röntgendiagnostik der Magen-Darm- und Speiseröhrenerkrankungen. Halle: Marhold 1919.

[4]) HAUDEK, M.: Zur röntgenologischen Diagnostik des Ulcus der Pars media des Magens. Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 1587.

[5]) HAUDEK, M.: Radiologische Beiträge zur Diagnostik des Ulcus und Carcinoma ventriculi. Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 399.

[6]) HAUDEK, M.: Der radiologische Nachweis des Ulcus duodeni. Med. Klinik 1912, Nr. 5 u. 6.

[7]) ÅKERLUND u. H. H. BERG: Zitiert auf S. 1167.

[8]) BERGMANN, G. v. u. H. H. BERG: Zum Röntgenbild der Magenschleimhaut. Acta radiol. Bd. 6, H. 1/6, Nr. 29/34, S. 173. 1926.

[9]) SCHMIEDEN, V.: Magenerkrankungen im Röntgenbilde. Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 45.

[10]) SCHMIEDEN, V. u. HARTEL: Röntgenuntersuchung chirurgischer Magenkrankheiten. Berl. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 15 u. 17.

[11]) SCHMIEDEN, V. u. HARTEL: Die Differentialdiagnose zwischen Magengeschwür und Magenkrebs. Arch. f. klin. Chir. Bd. 97, H. 2. 1911.

[12]) SCHMIEDEN, V., EHRMANN u. EHRENREICH: Moderne Magendiagnostik an Hand von 40 operierten Fällen diagnostiziert. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 27, H. 3. 1914.

[13]) KONJETZNY, G. E.: Entzündliche Genese des Magen-Duodenalgeschwürs. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 26, H. 3/4, S. 189. 1925. Dort s. weitere Literatur.

[14]) KONJETZNY, G. E.: Die Gastritis in ihrer pathogenetischen Beziehung zum Ulcus und Carcinom. Ref. a. d. 6. Tag. d. Ges. f. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankh. Berlin 1926.

(Abb. 210—214). Das Duodenalulcus, wenn es stenosiert, führt zu Pulsionsdivertikeln prästenotisch, weil die dünnere Duodenalwand nachgibt, während bei Pylorusstenose der muskelstarke sog. Kanal (Antrum) erfolgreich Wider-

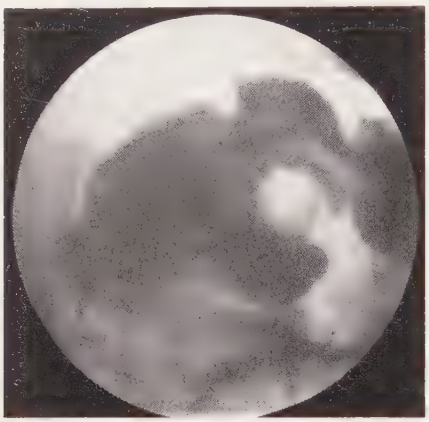


Abb. 210. Bulbusdeformität durch Ulcus duodeni mit schön gerundeter Einziehung in Höhe einer durchschimmernden Nische. Typus des „spastischen" Bulbusdefekts (Schleimhautwulst), Füllungsbild. (Gez. Momentaufnahme $^2/_3$ der Originalgröße. Nach Berg.)

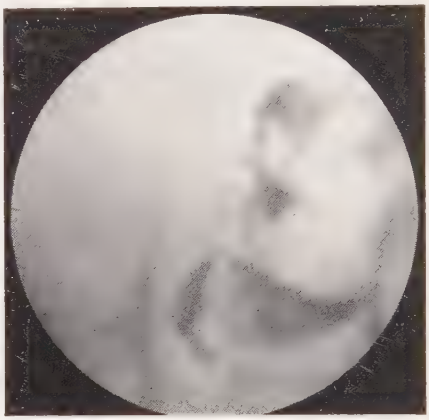


Abb. 211. Derselbe Fall. Nischenfleck bleibt bei Kompression bestehen. Radiäre Konvergenz des Faltenreliefs auf die Reliefnische. (Gez. Momentaufnahme $^2/_3$ der Originalgröße. Nach Berg.)

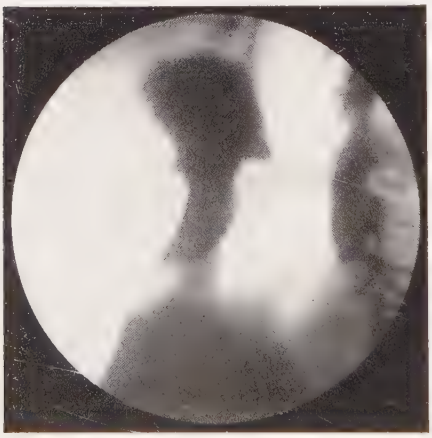


Abb. 212. Gegenüberliegende Ulcusnischen an der Vorder- und Hinterwand des Duodenums etwas fingerbreit hinter dem Pylorus, röntgenologisch diagnostiziert und operativ bestätigt. Konkavität des umgebenden Profils. Typus der „kissing ulcers". (Gez. Momentaufnahme $^2/_3$ der Originalgröße, II. schräger Durchmesser. Nach Berg.)

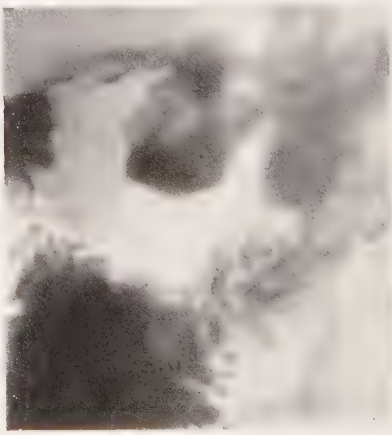


Abb. 213. Bulbusdeformität bei Ulcus duodeni mit durchschimmernder Ulcusnische, etwa 1 cm hinter dem klaffenden Pylorus, Taschenbildung nach unten. Operation (Privatdozent Dr. A. W. Fischer, Chirurgische Klinik) ergab zwei gegenüberliegende Ulcera an der oberen Zirkumferenz der Pars superior (kissing ulcers). Taschenbildung nach unten. (Gez. Momentaufnahme $^2/_3$ der Originalgröße. Nach Berg.)

stand leistet. Diese unpaaren und paaren schmetterlingsartigen Taschen des vom Ulcus oralwärts gelegenen Duodenum, anatomische Gebilde, aus Funk-

tionsstörung entstanden, sind von HART erkannt. Schließlich zeigt das Röntgenverfahren das Kommen und Gehen des Ulcus durch Auftreten und Verschwinden der Nische (ROSENTHAL[1]), AKERLUND, H. H. BERG) und stützt die Lehre vom häufigen akuten Werden und Vergehen des Ulcus, von seiner enormen Heilbarkeit und von der Häufigkeit von mehr als einer nebeneinander bestehenden Ulceration.

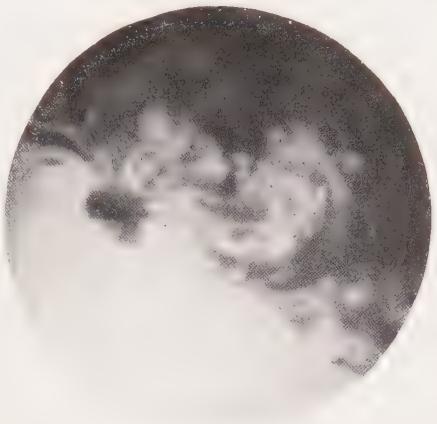


Abb. 214. Nische bei Ulcus jejuni pept. an der G.E.-Stelle. Radiärer Faltenverlauf auf die Nische zu, Konkavität des umgebenden Profils. (Gez. Momentaufnahme $^2/_3$ der Originalgröße. Nach BERG.)

Der gastroskopische Befund zeigt ebenfalls den Wechsel und die Entzündung der Umgebung, stützt ferner die Lehre einer Gastritis ulcerosa, bei der zahlreiche oder vereinzelte errosive Geschwüre auf Entzündungsbasis entstehen, die aber nicht, entgegen KONJETZNY, als regulärer Entstehungsmodus für das Ulcus allgemeine Anerkennung finden (HAUSER, v. BERGMANN u. v. a.).

Das Ulcus, wenn auch wohl von niemand mehr als reine Lokalkrankheit aufgefaßt, beeinträchtigt unmittelbar den Körperbestand nicht, Magerkeit ist hier nur Ausdruck der Angst vor Schmerzen, Fettsein der Ausdruck, daß durch Essen und namentlich Fett oftmals die Beschwerden verschwinden (Hungerschmerz). Von den Schmerzpunkten sind außer denen bei unmittelbarer Berührung pathologisch-physiologisch interessant die Klopfzonen [MENDEL[2-4])], die zum Teil viscerosensorische Überempfindlichkeitszonen des Peritoneum parietale zu sein scheinen [KALK[5])]. Die bekannten HEADschen Zonen

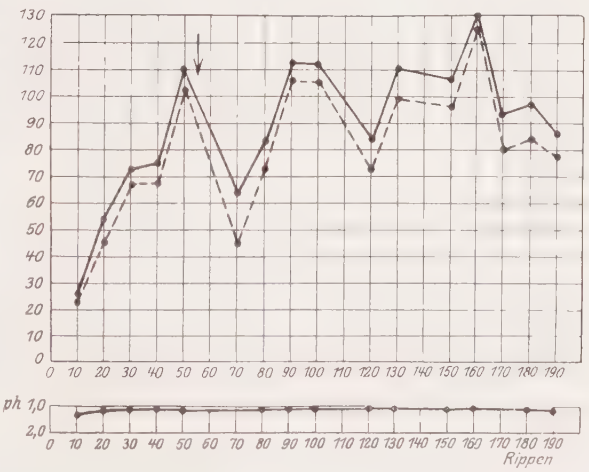


Abb. 215. Klettertyp bei Ulcus duodeni. 24jähriger Patient, anamnestisch Ulcus parapyloricum, röntgenologisch Supersekretion, duodenale Motilität. Druckpunkt über dem Bulbus, Bulbus asymmetrisch, Retraktion der Minorseite. Erklärung: Abszisse = Zeit in Minuten, Ordinate = Aciditätsgrade, ausgezogene (oberste) Kurve = Werte der Gesamtacidität, gestrichelte Kurve = Werte der fr. HCl, Pfeil = Entleerungszeit, unteres Koordinatensystem = Werte der Wasserstoffionenkonzentration in p_H.

[1]) ROSENTHAL, E.: Über die Symptomatologie und Therapie der Magen- und Duodenalgeschwüre. Berlin: Karger 1920.

[2]) MENDEL, F.: Die direkte Perkussion des Epigastriums, ein diagnostisches Hilfsmittel bei Ulcus ventriculi. Münch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 13.

[3]) MENDEL, F.: Zur Diagnose und Therapie des Ulcus duodeni. Dtsch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 37.

[4]) MENDEL, F.: Frühdiagnose und Therapie des Ulcus duodeni. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 14 u. 17.

[5]) KALK, H.: Siehe in v. Bergmann-Staehelin, Handb. d. inn. Med. Bd. 3, 1. Teil, S. 677.

der Haut spielen beim Ulcus eine geringere Rolle; am wichtigsten sind rechts und namentlich links am Rücken neben den unteren Brustwirbeln die Boasschen[1]) Druckpunkte als Ausdruck solcher symphatischen Irradiationsphänomene der Haut- und namentlich auch der Muskelsensibilität.

Die sekretorischen Verhältnisse zeigen heute, durch die Methode der fraktionierten Ausheberung [„Aciditätskurven" [Katsch u. Kalk[2-8])] besser verfolgbar als früher, daß entgegen dem alten Dogma Riegels[9]) nur in weniger als der Hälfte der Fälle sich Superacidität oder Supersekretion beim Ulcus findet. Aber hochgradige Supersekretion, namentlich Sekretionsparoxysmen, besonders bei speiseleerem Magen des Nachts, sind für Ulcus der pylorischen Region fast eindeutig (sog. Reichmannsches Syndrom). Diese Zustände sind das Extrem des von Westphal und Katsch[10]) aufgestellten Typus des „maximalsekretorischen Ulcus duodeni", durchaus nicht nur des Ulcus pylori. Ebenso charakteristisch ist der „Klettertypus" in der Aciditätskurve (Abb. 215): immer führt duodenaler Rückfluß zum Sinken der Säurewerte und die folgende Nachsekretion (oft schon bei speiseleerem Magen) übersteigt den Ausgangswert vor der durch das Darmalkali bedingten Senkung. Auch die lang protrahierte, die Nahrungsentleerung überdauernde Sekretion ist charakteristisch. Die Aciditätskurven lassen den alten Begriff von Supersekretion und Superacidität feiner analysieren, aber die Frage bleibt offen, ob nur ein Reizmagen mit abnormem Entleerungsspiel (häufiger Pylorusschluß) vorliegt im Sinne einer Gastritis acida (Konjetzny) oder ein Ulcus selbst, von welchem gerade auch transitorische Reizzustände ausgehen, die auf dem Nervenwege die gesteigerte Sekretion auslösen. Unentschieden bleibt ferner, ob sekretorische Übererregbarkeit, stärkeres Ansprechen auf Reize, herabgesetzte Reizschwelle, veränderte Organbereitschaft, ebenso wie zentral nervöse oder humoral-endokrine Einflüsse als veränderte sekretorische Funktion dem Ulcus vorausgehen („Organneurose des Magens"?), ja das peptische Entstehungsmoment begünstigen (selbst auf dem Wege einer Entzündungsbereitschaft [s. später]).

Die krassesten Änderungen der Aciditätskurve sind jedenfalls beim distalen Ulcus weit häufiger als beim proximalen, dem der kleinen Kurvatur. Auch subacide Werte kommen vor, während Ulcus und Anacidität eine Seltenheit ist und wohl nur sekundär sich einmal bei einem alten Ulcus findet, das während seiner Jugend noch Acidität antraf. Klinisch für den Menschen sei betont, daß Aciditätskurven nicht Sekretionskurven sind. Die Frankfurter Klinik [Katsch und Kalk[11])]

[1]) Boas, J.: Über die Bedeutung der Druckpunkte für die Diagnose der Verdauungskrankheiten. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1918, Nr. 3, S. 61.

[2]) Katsch, G. u. Kalk: Statik und Kinetik des Magenchemismus. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 32, H. 5/6, S. 201.

[3]) Katsch, G.: Über den reinen Magensaft und Magenchemismus. Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 38, S. 1308.

[4]) Katsch, G.: Klinisches über den reinen Magensaft. Kongr. f. inn. Med. 1924, S. 245 (Bericht).

[5]) Katsch, G. u. Kalk: Zum Ausbau der kinetischen Methode für die Untersuchungen des Magenchemismus. II. Mitt. Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 46.

[6]) Katsch, G. u. Kalk: Zum Ausbau der kinetischen Methode für die Untersuchung des Magenchemismus. III. Mitt. Die Chloride des Magensaftes, besonders bei Salzsäuremangel. Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 20.

[7]) Katsch, G. u. Kalk: Zum Ausbau usw. IV. Mitt. Zur Differenzierung der Achylien. Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 25.

[8]) Kalk, H. u. Kugelmann: Titration, Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration und Titration des Indicators im Magensaft. Klin. Wochenschr. 1920, Nr. 38.

[9]) Riegel: Die Erkrankungen des Magens. Wien: Hölder 1903 u. 1913.

[10]) Westphal, K. u. G. Katsch: Zitiert S. 1166.

[11]) Katsch, G. u. H. Kalk: In Bergmann-Staehelin, Handb. f. inn. Med. Bd. 3, 1. Teil, S. 685.

hat bei Ulcus ventriculi 35% Sub- und Anacidität, 41% Normacidität, 24% Superacidität, bei Ulcus duodeni 0%, 57% und 43%.

Günzburg[1]) findet eine Hyperpepsinie in 66% mit dem Ulcus vergesellschaftet. Beobachtungen über das Labferment fehlen fast völlig, ebenso sind Angaben über vermehrte oder verminderte Schleimmengen ganz wechselnd.

Die Motilität des Magens, schon oben gestreift, kann Zirkulärspasmen, Spasmen größerer Magenpartien, etwa des Canalis egestoris zeigen. Sie führt nicht selten, offenbar nicht nur eine Stenosenfolge, zum Typus des hyperperistaltischen Ulcus duodeni (Katsch, Westphal), zum Pylorospasmus oder anfänglich beschleunigter, später verlangsamter Entleerung (paradoxe Motilität). Ein Teil abnormer Motilitätsabläufe könnte auf einer Zerstörung des Schrittmacherpunktes oder des Reizleitungssystems an der kleinen Kurvatur beruhen durch ein dort sitzendes Ulcus, das Alvarez[2]) analog dem Herzen dort annimmt (anatomische Befunde und Elektrogastrogramm). Die Folge wäre Zerstörung des Reizleitungssystems am Magen. Auch das Aufstoßen von Luft kann auf solche motorischen Begleiterscheinungen des Ulcus (Kardiaerschlaffung) hinweisen. Antiperistaltik dagegen ist nur Ausdruck organischer, kaum je spastischer Stenosierung. Erbrechen und seine Vorläufer, Nausea, auch ohne Entleerungseffekt, finden sich ebenfalls vorwiegend bei Stenosierungen (Pylorusstenose, Sanduhrstenose), sonst sind sie ohne Vorliegen psychopathischer Brechbereitschaft eine Seltenheit. Auch das Brechen reinen Magensaftes ist wohl, falls es nicht bewußt reflektorisch ausgelöst wird, ein Ausdruck des überfüllten Magens bei geschlossenem Pylorus. Der Ulcuskranke bricht, entgegen der Lehrbuchangabe, selten.

Von der Beschwerde (Anamnese) interessiert hier vorwiegend die funktionelle Deutung, während ihre diagnostische, oft fast entscheidende Wichtigkeit, hier unwesentlich ist. Unter den verschiedenen Typen, mit denen der Beschwerdekomplex des Ulcus auftritt, ist speziell beim Ulcus duodeni die Periodizität charakteristisch, sie beruht manchmal auf dem Werden und Vergehen des Ulcus, fraglos aber findet sich auch beim Fortbestand einer Ulceration eine Periodizität. Die einen deuten das als Hinzukommen einer schmerzerzeugenden Gastritis (Gastritis pylorica), die anderen als krisenartige Umstimmungen visceraler Schmerzempfindung (Ulcères a crises tabiformes). Auffallend ist die Häufung im Herbst und namentlich im Frühjahr, letztere vielleicht verwandt mit dem Frühjahrsgipfel der Tetanie, sind doch auch humoral Frühjahrsänderungen beim Menschen nachgewiesen [Straub[3, 4]) im Sinne geringerer Alkalose]. Theorien von Bálint[5, 6], die solche humorale Änderungen beim Ulcus behaupten, und solche von Alkan[7, 8]), die die Epithelkörperchenfunktion in Beziehung zum Ulcus setzen,

[1]) Günzburg, A.: Über eine Beziehung von peptischen Geschwüren zur Pepsinkonzentration. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 33, H. 3/4, S. 193.

[2]) Alvarez: New methods for studying gastric perist. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 79, Nr. 16, S. 1281. 1922.

[3]) Straub: Mineralstoffwechsel und Ionentherapie. Ref. a. d. Kongr. f. inn. Med 1924, S. 18 (Verhandl.).

[4]) Straub: Störung der physikalisch-chemischen Atmungsregulation. Ergebn. d. inn Med. u. Kinderheilk. Bd. 25, S. 1. 1924.

[5]) Bálint: Vortrag auf dem 5. Kongreß für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, S. 29—310. Wien u. Leipzig: Thieme 1925.

[6]) Bálint: Untersuchungen über die Pathogenese des Ulcus ventriculi. Wien. klin. Wochenschr. 1926, Nr. 1, S. 1.

[7]) Alkan, L.: Endokrine Faktoren in der Genese und Therapie des Ulcus ventriculi. 5. Tag. der Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. S. 334. Leipzig: Thieme 1925.

[8]) Alkan, L.: Endokrine Faktoren in der Genese und Therapie des Ulcus ventriculi. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 38, H. 1/2, S. 55. 1926.

seien deshalb schon hier erwähnt (s. später). Man spricht von periodischen Schwankungen spasmophiler Bereitschaft [Peritz[1])]. Die äußerlichste Erklärung scheint mir, daß Gemüse und Salat im Frühjahr, Obst im Herbst die Schmerzrezidive bedingt. Bei den Kälbern führt allerdings der Übergang von reiner Milchernährung zum Rauhfutter häufig zu einem Duodenalulcus. Auch klimatische Einflüsse scheinen das Ulcus aus seiner Latenzperiode herausführen zu können.

Im Tagesablauf der Ulcusbeschwerde unterscheiden wir drei Schmerztypen, den Frühschmerz, den Spätschmerz (3—4 Stunden nach Tisch) und den nächtlichen Hungerschmerz (Hungerpains), letztere beide auf Nahrungsaufnahme verschwindend. Die Erklärung, daß der Spätschmerz eintritt auf der Höhe der Magenacidität, scheint plausibel, analog auch der nächtliche Schmerz viele Stunden nach dem Essen, aber die unmittelbare Berührung der Säure mit rezipierenden Nervenenden im Ulcus ist es nicht, wie von uns gezeigt werden konnte. Wohl aber veranlaßt die hohe Acidität eine Umstellung der Muskelelemente des Magens, nicht nur im Sinne eines Pylorospasmus. Erneute Nahrungsaufnahme bewirkt die Umstellung der Facultas expultrix. Visceralschmerzen werden ausgelöst von Dehnungen und abnormen Kontraktionszuständen glatter Muskulatur (H. H. Meyer und Fröhlich) und diese sind beim Ulcusreizmagen fraglos die Hauptveranlassung zu den Beschwerdephänomenen, die gelegentlich auch nur als Blähung und Spannung oder Druck empfunden werden, nach Aufstoßen verschwinden, ähnlich den Klagen bei organischer Pylorusstenose, bei denen man die schmerzhafte Magensteifung unmittelbar durch die Bauchdecken sieht. Auch beim Kommen und Gehen zirkulärer Magenspasmen kann, aber muß nicht, Schmerz empfunden werden [v. Bergmann[2]), L. R. Müller]. Die Neutralisation der Säure durch Nahrung oder Alkali (der typische Natronesser als Ulcuskranker) beseitigt den Schmerz oft indirekt durch Umstellung der Muskulatur. So können analoge Schmerzphänomene, ja das klassische pylorische Syndrom (Soupault): Periodizität, Spätschmerz, Hungerschmerz, auch durch andere Erkrankungen hervorgerufen werden, etwa Gastritis anacida (Achylie), Gallenblasenerkrankungen, wenn dabei der Magen in seinem Muskeltonus analog beeinträchtigt ist.

Die Pathogenese als heißumstrittenes Gebiet rückt in der Gegenwart drei Auffassungen in den Vordergrund: Ischämie auf neurotisch-spastischer-konstitutioneller Grundlage [v. Bergmann[3]-[6]), Hauser[7])], mechanisch funktionelle Momente [Aschoff, K. H. Bauer[8])] und die Entzündung der Magenschleimhaut [Konjetzny[9])]. Sie erscheinen trotz zum Teil kaum vereinbarer Divergenz der Meinungen doch nicht so weit auseinanderliegend, daß nicht ihre Vereinigung, wenigstens in wesentlichen Teilen, eine einheitliche Auffassung der Pathogenese ermöglichen könnte.

a) Die *Rolle der Gefäße und des Gefäßverschlusses*, schon von Virchow betont, erscheint deshalb einleuchtend und wird von Hauser in seiner jüngst erschienenen

[1]) Peritz u. Fleischer: Das Vorkommen spasmophiler Erscheinungen bei Magengeschwüren. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 32, S. 243.

[2]) Bergmann, G. v.: Das Schmerzgefühl der Eingeweide. Arch. f. klin. Chir. Bd. 121. Kongreßbericht 1922.

[3]) Bergmann, G. v.: Das spasmogene Ulcus pepticum. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 169.

[4]) Bergmann, G. v.: Ulcus duodeni und vegetatives Nervensystem. Verhandl. d. dtsch. Ges. f. Chir. (42. Kongr.) Bd. 1, S. 68. Berlin 1913.

[5]) Bergmann, G. v.: Über Beziehungen des Nervensystems zur motorischen Funktion des Magens. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 2459.

[6]) Bergmann, G. v.: Ulcus duodeni und vegetatives Nervensystem. Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 51.

[7]) Hauser: Zitiert S. 1168. [8]) Aschoff, K. H. Bauer: Zitiert auf S. 1168.

[9]) Konjetzny: Zitiert auf S. 1169.

Monographie ganz in den Vordergrund gerückt, weil die Ulcusform mindestens beim frischen Ulcus einem Infarkttrichter entspricht und sich damit von der Erosion nur der Ausdehnung nach unterscheidet. Diese erstreckt sich auf die Schleimhaut, jene auch auf tiefere Schichten des Magens bis zur Serosa hin, so daß ein akutes Ulcus in Stunden zur Perforation führen kann. Die außer Ernährung gesetzten Partien werden dann weggedaut. Die Untersuchungen über die Gefäßversorgung des Magens (Feststellung zahlreicher Autoren) erwiesen die geringe Anastomosenbildung der Magengefäße gerade an der kleinen Kurvatur, am Pylorus sowie vor wie hinter ihm, also an den Prädilektionsstellen des Ulcus. Nach Hauser zeigen die Ulcustrichter jede mögliche Achsenstellung; das paßt zum verschiedenen Gefäßverlauf. Nach Aschoff freilich liegt die Mehrzahl der Kegel in einer Richtung die von der Kardia schräg zum Pylorus gerichtet ist. Der Gefäßverschluß kann embolisch sein (Ulcus nach Operationen an anderen Stellen, bei Kreislauferkrankungen, septischen Prozessen), er erscheint der Klinik häufiger constrictorisch, wobei die vasomotorische Gefäßkonstriktion von vielen betont wird [Beneke[1]), Lichtenbelt[2]), van Yzeren[3])]. Ottfried Müllers Auffassungen zeigen die Neigung zu vasomotorischer Konstriktion auf der Grundlage vasoneurotischer Diathese. Die Tübinger Arbeiten [Ottfried Müller[4, 5]), Schmincke[6])] weisen Inseln im Magen nach mit von der Norm abweichender Gefäßversorgung und Gefäßreaktion, Befunde, die auch im Bereich anderer Gefäßbezirke erhoben werden können, z. B. am Lippenrande. Auch an Kompression arterieller Gefäße von außen ist zu denken durch Spasmen der Muscularis mucosae und propria [spasmogenes Ulcus, v. Bergmann[7])]. Endlich können Druckschwankungen im Pfortaderkreislauf [Hagemann[8])], komplizierte Kreislaufstörungen, Schwankungen in Druck und Strömungsverhältnissen zu Ischämien mit Gewebsnekrosen führen [Hart[9, 10])], analog den Auffassungen Rickers[11]) über den Einfluß des Gefäßnervenapparates auf die Entstehung von Kreislaufstörungen.

Tierexperimentell ist wichtig, daß spontane Ulcerationen am Magen und Duodenum beim Kaninchen und Hund nur selten vorkommen. Diese fehlende Ulcusbereitschaft läßt ein wirklich vergleichbares Krankheitsbild mit dem des Menschen schwer zu, das Ulcus des Kalbes entspricht auch nicht dem Ulcus der Säuglinge (s. oben). Andererseits ist es erstaunlich, bei wievielen verschiedenartigsten Eingriffen sich gerade beim Kaninchen Erosionen, auch Ulcerationen erzeugen lassen. Kaum ein Autor arbeitete experimentell über die Ulcusent-

[1]) Beneke: Über die hämorrhagischen Erosionen des Magens. Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. (12. Tagung), S. 284. 1908.

[2]) Lichtenbelt, Th.: Die Ursachen des chronischen Magengeschwürs. Jena: Fischer 1912.

[3]) van Yzeren: De Pathogenese van de chron. Maagzwur weekbl. van het Nederlandsch. Tijdschr. voor Geneesk. 1901, Nr. 9; Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 13, S. 853. 1902.

[4]) Müller, Ottfr.: Über die Entstehung des runden Magengeschwürs. Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 18, S. 572.

[5]) Müller, Ottfr. u. Heimberger: Über die Entstehung des runden Magengeschwürs. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 187, H. 1/2.

[6]) Schmincke, A.: Über anatomische Befunde an Ulcusmägen. Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 52, S. 1525.

[7]) Bergmann, G. v.: Zitiert S. 1166 u. 1174 und Westphal: Zitiert S. 1166.

[8]) Hagemann, R.: Beitrag zur Entstehung der sogenannten Stigmata haemorrhagica ventriculi. Inaug.-Dissert. Freiburg i. Br. 1909.

[9]) Hart, C.: Betrachtungen über die Entstehung des peptischen Magen- und Zwölffingerdarmgeschwürs. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 31, S. 350. 1919.

[10]) Hart, C.: Entstehung des peptischen Magen- und Zwölffingerdarmgeschwürs. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 31, S. 350. 1919.

[11]) Ricker, G. u. Regendanz: Beitrag zur Kenntnis der örtlichen Kreislaufstörungen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 231, S. 1. 1921.

stehung, ohne daß ihm nicht wenigstens die Bildung von Erosionen schließlich gelang. Ja v. Redwitz fand auch spontane Erosionen und hämorrhagische Ulcerationen bei unangetasteten Kaninchen. Am wichtigsten sind Experimente Rickers, der die hämodynamischen Umstände am Tier variiert hat und die gefundenen Erosionen und Stigmata als Folge von Strömungsstörungen des Blutes durch lokale Einwirkung auf die Gefäßnerven ansieht. Spasmen der Magenwand wie reflektorische Einflüsse vom Zentralnervensystem kommen dabei auch in Frage.

b) Der *Einfluß der Nerven* ist also für die Fälle, die nicht auf anatomischer Gefäßverstopfung beruhen sollen — sie erscheinen allen Autoren doch als die Minderzahl — nicht abzutrennen, mag es sich um Vasokonstriktion allein, um Störungen der Blutverteilung im Sinne Rickers oder um Drosselung durch die Muskelschichten der Magenwände handeln. Die Herabsetzung der Vitalität eines circumscripten Bezirkes der Magenwände bis zur Nekrose mit folgender peptischer Verdauung erscheint aufs engste mit dem Nerven-Muskelapparat verknüpft, selbst bei der Gastritis. Westphal[1]) erzeugte durch Pilocarpin (Vaguserregung) in Verbindung mit mechanischer Irritation Erosionen und Ulcera am Kaninchen. Von anderen bestritten [Haeller[2]), Vigliani], bestätigten die Japaner Hayashi[3]) und Nakashima[4]) Westphals Experimente und erweiterten sie. So veranlaßt der anaphylaktische Zustand beim Meerschweinchen durch die abnorm erregten Kontraktionen des Magens örtliche Veränderungen bis zum chronischen Geschwür. Bei einer weißen Ratte gelingt durch Muscarin und Pilocarpin die Erzeugung von Ulcerationen durch Muskelspasmen als Folge teils peripherer, teils zentraler Vaguserregung. Am Vagus selbst sind sehr zahlreiche Eingriffe vorgenommen mit positivem Ergebnis, mittels faradischer Reizung von Talma[5]), Vagusdurchschneidung von van Yzeren[6]), Vagusunterbindung [Marchetti[7])], Vagusresektion [Ophüls[8])], durch subphrenische Zerstörung beider Vagi am Hunde [Lichtenbelt[9])], an Vagusästen des Magens mittels elektrischer Reizung [Keppich[10])]. Stahnke[11]) reizte wiederholt 96 Tage lang elektrisch den Vagus und erzielte eine neurogene Hypersekretion und Gastritis, die er für eine Grundlage zur Ulcusentstehung hält. Seit Schiff [1845[12])] existieren eine Fülle von Beobachtungen, die durch Läsion nervöser Zentren im Gehirn hämorrhagische Infiltrationen und Geschwüre des Magens erzeugten. Gundelfinger[13])

[1]) Westphal, K.: Zitiert auf S. 1166.

[2]) Haeller, S. J.: Untersuchungen zur neurogenen Pathogenese des Ulcus ventriculi pepticum. Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 393.

[3]) Hayashi, T.: Experimentelle Beiträge zur Frage der Ulcusentstehung. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 34, S. 224. 1923.

[4]) Nakashima, Y.: Die Pathogenese des Ulcus pepticum ventriculi et duodeni. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 47, H. 1/2, S. 4.

[5]) Talma: Untersuchungen über Ulcus ventriculi simplex, Gastromalacie und Ileus. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 17, S. 1053. 1890.

[6]) van Yzeren: Zitiert auf S. 1176.

[7]) Marchetti, G.: Patogenese dell'ulcera gastrica e sue applicazioni terapeutiche. Rit. med. 1906, Nr. 50, S. 1373. Zitiert nach Hauser.

[8]) Ophüls, W.: Gastric ulcer in rabbito following resection of the pneumogastric nerves below the diaphragm. Journ. of exp. med. Bd. 8, Nr. 1. 1906.

[9]) Lichtenbelt, Th.: Zitiert auf S. 1176.

[10]) Keppich, S.: Künstliche Erzeugung von chronischen Magengeschwüren mittels Eingriff am Magenvagus. Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 416.

[11]) Stahnke: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der neurogenen Entstehung des Ulcus ventriculi. Habilitationsschrift. Würzburg: Julius Springer 1924.

[12]) Schiff: De vi motoria baseos encephali inquisitiones experimentales. 1845.

[13]) Gundelfinger: Klinische und experimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Nervensystems bei der Entstehung des runden Magengeschwürs. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 30, S. 189. 1918.

erzeugte durch Eingriffe am Plexus coeliacus an Hunden, teils unter Kombination mit Entfernung des Ganglion mesenteriale superius, auch mit Resektion beider Vagi, bei seinen sämtlichen Versuchstieren Erosionen und Geschwüre im Magen und Duodenum. Teilweise kam es zu ganz großen Ulcerationen, die bei längerer Dauer callöse Ränder aufwiesen. Den Angriff STIERLINS[1]) weist HAUSER zurück, denn prämortale oder postmortale Effekte seien ausgeschlossen. Durch Zerstörung und Exstirpation der Nebennieren sind Ulcera erzeugt [MANN[2]) und PENDE[3]), FRIEDMANN[4])]. LICINI[5]) erhielt andererseits chronische Geschwüre bei längerer Anwendung von Adrenalin. HAUSER, der jüngst die Pathogenese am ausführlichsten und literarisch erschöpfend dargestellt hat, sagt zusammenfassend: „Überblickt man die Ergebnisse der bisherigen experimentellen Untersuchungen über die neurogene Entstehung des Ulcus pepticum, so kann es gar keinem Zweifel unterliegen, daß es tatsächlich einer sehr großen Zahl von Untersuchern gelungen ist, bei Tieren sowohl durch Durchschneidung der Vagi als auch durch Exstirpation des Plexus coeliacus und des Ganglium coeliacum, ebenso des Splanchnicus, ebenso durch unmittelbare Einwirkung auf die Magengefäße, durch Einspritzung von Adrenalin in die Magenwand nicht nur Blutungen, hämorrhagische und anämische Infarkte und Erosionen, sondern auch typische, in allen ihren wesentlichen anatomischen Eigenschaften dem Ulcus simplex ähnliche peptische Geschwüre im Magen und im Duodenum zu erzeugen ... Es erscheinen daher alle Einwände gegen die Möglichkeit, auf neurogenem Wege durch das Experiment ein peptisches Geschwür zu erzeugen ... völlig unverständlich und gegenstandslos ..." Auch die anatomischen Kriterien der Fälle, in denen die Erzeugung eines Ulcus gelang, stimmen mit denen beim Menschen überein: wie mit dem Locheisen ausgeschlagen, die Ränder steil, teils treppenförmig abfallend und die Geschwüre selbst trichterförmig oder kraterförmig; auch die Tiefe der Geschwüre bis zur Perforation, die wechselnde Stellung der Trichterachse; die älteren Geschwüre mit wallartigem, induriertem Rand und verdickter Schleimhaut, die Schleimhaut selbst strahlenförmig in Falten herangezogen usw. Alles entspricht gelegentlich in seinem Resultat dem Ulcus simplex Cruvelhier des Menschen, ja auch dem Ulcus chronicum; selbst das mehr singuläre Auftreten und die Art der Lokalisation. Aber es soll nicht geleugnet werden, daß auch weniger beweisende und völlig negative Versuchsresultate anderer Autoren vorliegen, ferner, daß auch mit prinzipiell anderer Versuchsanordnung dem menschlichen Geschwür vergleichbare Veränderungen der tierischen Magenwand erzielt werden können. Auch ist die Art der experimentellen Eingriffe recht verschiedenartig. Ausschaltung und Reizung des Vagus wie des Sympathicus in sehr verschiedener Versuchsanordnung führten zum gleichen Ergebnis. Man mag schließen, daß jede grobe Störung im Gleichgewicht des vegetativen Nervensystems zu Spasmen und lokalen ischämischen Kreislaufstörungen führt. In erster Linie wird man auch im Experiment wie beim Menschen an den Krampf der Endarterien zu denken haben (WESTPHAL, BENEKE, GUNDELFINGER, HART), weniger wie TALMA, VAN YZEREN, RUHMANN[6]) es sich denken, an die

[1]) STIERLIN, E.: Über die Mageninnervation und ihre Beziehung zur Ätiologie und Therapie des Ulcus. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 152, S. 358. 1920.

[2]) MANN: A study of gastric ulcers following removal of the adrenals. Journ. of exp. med. 1916.

[3]) PENDE: Patologia dell apparecchio surrenale 1909.

[4]) FRIEDMANN, G.: The influence of removal of the adrenals and one-sided thyreoidectomy upon the gastric and duod. mucosa usw. Journ. of med. research Bd. 32, Nr. 2. Mai 1925.

[5]) LICINI: Über experimentelle Erzeugung von Magengeschwüren. Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. 79, S. 462. 1912.

[6]) RUHMANN, W.: Der Ulcuskranke. Berlin: Karger 1926.

Muscularis propria oder die Muscularis mucosae (Lichtenbelt). Sehr gut möglich ist es, daß nach Stahnke das veränderte sekretorische und motorische Verhalten vom Nerven aus auf dem Zwischengliede der Gastritis die Kausalitätskette schließt.

Für die menschliche Pathologie ist wegen des Lieblingssitzes an der kleinen Kurvatur von den Anhängern der neurogenen Theorie betont worden, daß dort die nervöse Achse des Magens laufe, von der aus die Automatie geregelt wird [Keith[1])]. Auch an den Schrittmacherpunkt von Alvarez[2]) sei wieder erinnert. Es könnte also bei der Lokalisationsregel nicht nur die besondere Art der Gefäßversorgung, sondern auch die der Nervenanordnung bedingend sein.

Aus der Erfahrung der Klinik heraus spricht für die neurogene Theorie die Häufigkeit des Ulcus bei chronischer Bleivergiftung, die freilich nicht unbestritten blieb [Gruber[3])], sowie die Häufung des Ulcus bei Tabes [Full und v. Friedrich[4]), Haudek, Schüller[5]), Exner und Schwarzmann[6, 7])]. Nach gastrischen Krisen führte am Menschen die doppelseitige subphrenische Vagotomie bei 6 von 10 Tabikern zu pathologischen Veränderungen des Magens, auch zu Geschwüren (Exner). Bekannt ist, daß Magen- und besonders duodenale Geschwüre nach Verbrennung auftreten können. Die Anhänger der neurogenen Theorie denken an reflektorische Beeinflussungen von der Haut aus, andererseits könnten Thrombosen und Embolien und toxische Zerfallsprodukte der Haut beschuldigt werden, die freilich die spezifische Lokalisation nicht zu erklären vermöchten. Immer wieder kommt man auf den Verschluß der Gefäße an jenen bestimmten Stellen zurück, wo sie als Endgefäße bestehen. Rössle[8–10]) erklärt das Ulcus als zweite Krankheit, da er so häufig andere primäre Veränderungen in der Bauchhöhle, namentlich am Appendix fand, und glaubt, daß nicht auf metastatischem, sondern auf reflektorischem Wege die Erosionen und Geschwüre entständen. In der Tat kennen wir beim Gallensteinanfall die Tonuserhöhungen und Spasmen am Magen [Westphal[11])], den Reizmagen bei Appendicitis, kurz nach v. Bergmann Veränderungen auf dem Boden viscerovisceraler Reflexe. Vielleicht gilt ähnliches auch für die Erklärung des häufigen Zusammentreffens von Ulcus und Hernien [Mandl[12])], namentlich Hernien der Linea alba. Endlich finden sich bei Cerebralerkrankungen häufig Erosionen am

---

[1]) Keith: A new theory of the causation of enterostasis. Lancet Bd. 2, S. 371. 1915.

[2]) Alvarez: Zitiert auf S. 1173.

[3]) Gruber, G. B. u. Kratzeisen: Neuere Anschauungen vom Wesen des Ulcus peptic um ventriculi et duodeni. Samml. zwangsl. Abh. a. d. Geb. d. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankh. Bd. 8, H. 2. Halle: Marhold 1922. Dort weitere Literatur von Gruber.

[4]) Full, H. u. v. Friedrich: Magengeschwür und Tabes. Münch. med. Wochenschr. 1922, S. 1246.

[5]) Schüller: Ulcus und Tabes. Wien. klin. Wochenschr. 1908, S. 2725.

[6]) Exner, A. u. Schwarzmann: Tabische Krisen, Ulcus ventriculi und Vagus. Wien. klin. Wochenschr. 1912, S. 1405.

[7]) Exner, A. u. Schwarzmann: Gastrische Krisen und Vagotonie. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 28, S. 15. 1915.

[8]) Roessle, R.: Zur Genese der Magendarmgeschwüre. Münch. med. Wochenschr. Jg. 2, S. 1407. 1912.

[9]) Roessle, R.: Das runde Geschwür des Magens und des Zwölffingerdarms als zweite Krankheit. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 25, S. 766. 1913.

[10]) Roessle, R.: Korrespondenzblatt des allg. Ärztl. Vereins von Thüringen von 1922.

[11]) Westphal, K.: Muskelfunktion, Nervensystem und Pathologie der Gallenwege. I. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 96, H. 1, S. 22. 1923.

[12]) Mandl, F.: Die Hernien der Linea alba und ihre Beziehungen zu den ulcerösen Prozessen des Magens und Duodenums. Arch. f. klin. Chir. Bd. 115, S. 537. 1921.

Magen, ja Magenblutungen [HART[1])]. Man beachte aber auch GRUBERS[2–8]) kritische Einwände. Die klinische Literatur enthält außerdem eine Reihe kasuistischer Beobachtungen, daß bei organischer Vaguserkrankung sowohl Spasmen an Kardia und Pylorus als auch Geschwüre sich zeigten. So scheint es mir, daß es auf funktionell-neuromuskulärem Wege und hierbei besonders durch ischämische Zustände zur Ulcusentstehung kommen kann, so daß dieser Teil der v. BERGMANNschen Ulcustheorie (wie sie in der Klinik kurz bezeichnet wird, trotzdem Vorläufer in jenem Gedankengange vorhanden sind) auch heute nicht erschüttert scheint. Unter den Gegnern dieser Auffassung, zu der sich auch HAUSER jüngst mit besonderer Intensität und unter Zusammentragung allen Materials bekennt, ist vor allem ASCHOFF zu nennen, der an die Rolle des Gefäßverschlusses für die Ulcusentstehung wohl nicht glaubt (s. später).

c) Die Rolle von *chemischen, fermentativen und toxischen Noxen* für die Entstehung des Magengeschwürs ist vielfältig studiert. Daß Salzsäure-Pepsin für Entstehung und Fortbestand maßgebende Bedingung sind, wird fast von Allen angenommen, seit QUINCKE das Ulcus als peptisches bezeichnete, nur STUBER[9–11]) denkt an tryptische Momente infolge duodenalen Rückflusses. Neuerdings wird von den Anhängern der Gastritistheorie aber die peptische Verdauung als bedeutungslos für die Entstehung des Substanzverlustes angesehen [KONJETZNY[12])]. Eine akute Ulcusentstehung bei Achylia gastrica ist unbekannt und während beim Carcinom die achylische Gastritis eine große Rolle spielt, ist die Vergesellschaftung Ulcus und Carcinom als nebeneinander bestehende Erscheinung größte Seltenheit. Intakte Schleimhaut wird vom eigenen Sekret nicht angedaut [CLAUDE-BERNARD[13]), MATTHES[14]) u. v. a.]. Auf die Art der Schutzwirkung gehen wir hier nicht ein [Antipepsin von KATZENSTEIN[15–18])].

[1]) HART, C.: Zitiert auf S. 1167 u. 1175.

[2]) GRUBER, G. B.: Über das Zustandekommen des peptischen Magen- und Duodenalgeschwürs. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 110, S. 481. 1913.

[3]) GRUBER, G. B.: Über das Zustandekommen des peptischen Geschwürs. Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 989.

[4]) GRUBER, G. B.: Über Entstehung und Folgen des Ulcus ventriculi und duodeni. Wien. klin. Wochenschr. 1925, Nr. 47, S. 1253 u. Nr. 48, S. 1288.

[5]) GRUBER, G. B.: Aussprache zu dem Vortrage KONJETZNY und PAL: Über die Bedeutung der Gastritis und Duodenitis für die Pathogenese des Magenduodenalulcus. Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. (20. Tagung) 1. bis 3. April 1925.

[6]) GRUBER, G. B. u. KRATZEISEN: Über den Stand der Anschauungen vom Wesen der peptischen Magen- und Duodenalgeschwüre. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 1559.

[7]) GRUBER, G. B. u. KRATZEISEN: Beiträge zur Pathologie des peptischen Magen- und Zwölffingerdarmgeschwürs. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 72, S. 1. 1923.

[8]) GRUBER, G. B. u. KRATZEISEN: Zitiert auf S. 1178.

[9]) STUBER, B.: Experimentelle Begründung der Ätiologie und Pathogenese des Ulcus ventriculi. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1911.

[10]) STUBER, B.: Experimentelles über Ulcus ventriculi, zugleich eine neue Theorie seiner Genese. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 16, S. 295. 1914.

[11]) STUBER, B.: Zur Ätiologie des Ulcus ventriculi, eine neue Theorie auf experimenteller Grundlage. Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 1265.

[12]) KONJETZNY, G. E.: Zitiert auf S. 1169.

[13]) CLAUDE-BERNARD: Leçons de physiologie experimentale usw. I. P. S. 406. Paris 1856.

[14]) MATTHES, F.: Untersuchungen über die Pathogenese des Ulcus rotundum ventriculi und über den Einfluß von Verdauungsenzymen auf lebendes und totes Gewebe. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 13, S. 343. 1893.

[15]) KATZENSTEIN, M.: Der Schutz des Magens gegen die Selbstverdauung usw. Berl. klin. Wochenschr. 1908, S. 1751.

[16]) KATZENSTEIN, M.: Diskussion zu dem Vortrag CHIRARD: Experimentelle Geschwüre durch Herabsetzung des Antipesingehaltes. Kongr. d. Dtsch. Ges. f. Chir. 1911, S. 77.

[17]) KATZENSTEIN, M.: Beitrag zur Entstehung des Magengeschwürs. I. und II. Arch. f. klin. Chir. Bd. 100, S. 939 u. Bd. 101, S. 1. 1913.

[18]) KATZENSTEIN, M.: Über Entstehung und Behandlung des peptischen Magengeschwürs. Dtsch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 39, S. 1603.

Mit Hauser glauben wir, daß ohne nekrobiotische Vorgänge, wie z. B. infolge von Zirkulationsstörungen der Magenwand, Andauungen nicht vorkommen können. Aber auch trophische Ernährungsstörung, bakterielle, mykotische Einflüsse sind denkbar. Die Eigenschaften des Ulcus rotundum selbst, die glatten Ränder, der „ausgestanzte" Defekt erscheinen als Ausdruck der verdauenden Magenfunktion. Wir finden das Ulcus nur dort, wo saurer Magensaft hinkommt, vor allem am Jejunum nur dann, wenn der Chirurg durch Anastomose das Jejunum mit dem Magen verband. Kein Fall von Ulcus jejuni pepticum ist bekannt, bei dem sich nicht sogar hohe Aciditätswerte im Magen trotz Sturzentleerung fanden [Kalk[1, 2])]. Die Anwesenheit von Galle im Magen als Kondition, die behauptet wurde, ist nicht nötig; Kleeblatt[3]) fand nach Choledochusunterbindung fast regelmäßig am Tier Duodenalgeschwüre. So erkennen wir auch für das jejunale Ulcus das tryptische Moment im Gegensatz zu Enderlen, Freudenberg, v. Redwitz[4]) nicht an, schon weil der Achyliker in seiner Wasserstoffionenkonzentration das Optimum der Trypsinwirkung böte und dieser dann am stärksten vom Ulcus befallen sein müßte. Gegen eine primäre Funktionsstörung der Leber [Gundermann[5, 6])] spricht, daß eine Koinzidenz von Leberkrankheiten und Ulcus keineswegs auffallend ist. Zugegeben sei, daß der tryptische Saft zu Gastritiden disponiert (Gastritis der Magenoperierten?); aber gerade bei den unmittelbaren Verbindungen nach großer Resektion, und der End-zu-End-Vereinigung nach Billroth I., bleibt das Rezidivulcus am häufigsten aus, obwohl auch hier der duodenale Rückfluß eine Rolle spielt.

Superacidität oder Supersekretion erzeugt an sich keine erhöhte Ulcusbereitschaft (v. Redwitz), dafür genügt die normale peptische Kraft. Indirekt mag der Reizmagen mit seinen hohen Säurewerten Ulcusbereitschaft besitzen, die hohen Säurewerte können aber auch Ulcusfolge sein.

Die toxischen Schäden sind bei urämischen Geschwüren, bei der Capillarvergiftung der Quecksilberintoxikation und des Arsens außer Zweifel, die entstehenden Ulcerationen aber kein Ulcus Cruvelhier. Eine ätiologische Bedeutung des Alkohols, obwohl er Gastritis erzeugt, ist nicht nachweisbar [Rütimeyer[7])]. CO-Vergiftung wirkt wohl über die Zentren und hat gelegentlich auch ein Ulcus zur Folge. Die Beschuldigung des Kaffees ist ganz vage, wenn er auch ein Sekretionserreger ist; über das Nicotin, das besonders Craemer[8]) beschuldigt, sich ein Urteil zu bilden, ist schwierig. Wirkt es als Kondition beim Ulcus, wofür zwar manche Erfahrung der Klinik, aber kaum eine exakte Feststellung spricht, so mag seine Wirkung auf das vegetative Nervensystem, speziell die Synapsen, herangezogen werden.

[1]) Kalk, H.: Fraktionierte Ausheberung des operierten Magens — Ulcus jejuni pepticum. Kongr. f. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankh. Berlin 1924 (Bericht S. 275).

[2]) Kalk, H.: Über die Folgen von Bauchoperationen in Jahresk. f. ärztl. Fortbild., Märzheft 1927.

[3]) Kleeblatt, Fr.: Experimentelle Erzeugung von Dünndarmgeschwüren bei Hunden durch Unterbindung des Ductus choledochus. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 16, S. 76. 1915.

[4]) Enderlen, E. Freudenberg u. v. Redwitz: Experimentelle Untersuchungen über die Änderung der Verdauung nach Magendarmoperationen. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 32, H. 1/4, S. 41. 1923.

[5]) Gundermann: Experimentelle Erzeugung von Magen- und Duodenalgeschwüren. Arch. f. klin. Chir. Bd. 101, S. 546. 1913.

[6]) Gundermann: Über experimentelle Erzeugung von Magen- und Duodenalgeschwüren. Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. 90, S. 1. 1914.

[7]) Rütimeyer: Magenblutungen und Ulcus ventriculi und duodeni. In Kraus-Brugsch' Spez. Pathologie und Therapie, Bd. V, Tl. 1, 1921.

[8]) Crämer: Nicotin und Verdauung. Münch. med. Wochenschr. 1925, S. 908.

Eine Reihe immunbiologischer Versuche, experimentell durch Magen- und Duodenalschleimhautextrakte Ulcera zu erzeugen [Bolton[1, 2]) u. a., Miyagawa[3–5])], haben für die Pathogenese des menschlichen Ulcus wohl keine Bedeutung. Infektionskrankheiten, auch als unmittelbare parasitäre Invasion, sind stets als ätiologische Momente diskutiert worden. Nicht nur Thromben beim Infekt, sondern hämatogene Verschleppung von Streptokokken, die zu Metastasen führen, können nekrobiotische Prozesse einleiten. Vielleicht sind auch Gefäßwandschädigungen und Endothelproliferationen, die unter dem Einfluß von bakteriellen Toxinen und von giftig wirkenden Zerfallsprodukten körpereigenen Gewebes bei bestimmten Reaktionslagen des Organismus zustande kommen können [Siegmund[6]), Dietrich[7]), Oeller[8])], zu berücksichtigen. Tatsächlich betont Gruber die Häufigkeit der Ulcera bei septischen Prozessen, aber dem steht in der Klinik die große Mehrzahl der Ulcuskranken gegenüber, an denen nichts Infektiöses feststellbar ist. Damit wird nicht bezweifelt, daß Pneumokokken, Streptokokken und andere Bakterien im Ulcus vom Pathologen gefunden sind, an septisch entstandenen akuten Geschwüren, speziell auch beim Ulcus duodeni der Neugeborenen ist es gesichert, sie mögen zum Teil durch embolische Verstopfung, auch retrograden Thrombentransport entstanden sein; die amerikanische These der dentalen Sepsis für so viele Übel sollte aber sehr skeptisch aufgenommen werden, so, wenn Smithies[9]) ein Drittel aller Ulcusfälle auf Infektionen zurückführt. Auch Stewart[10]) und Moutier[11, 12]) sind zu nennen. Posselt[13]) betont die enterogene Entstehung des Magen-Duodenalulcus nach Ruhr, Typhus und anderen infektiösen Darmerkrankungen und stützt seine Auffassung durch Nachweis der Erreger im Blut, im Magensaft, auch in der Magenschleimhaut selbst.

[1]) Bolton: Ch. On the product. of a specific gastrotoxic serum. Proc. of the roy. soc. of London, Ser. B, Bd. 74, S. 135. 1905.

[2]) Bolton: Ref.: Weitere Beobachtungen über die Pathologie des Magengeschwürs. Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 978.

[3]) Miyagawa, Y.: Experimental studies of the formation of gastric ulcers. Transact. of the Japan. pathol. soc., Tokyo Bd. 11, S. 92. 1921.

[4]) Miyagawa, Y., Hatsu Murai and Masacheka Terada: An experimental study of the cells of the mucous menbrane of the digestion tract as toxine or irritant usw. Scient. reports from the govern. inst. for infect. dis. Tokyo Bd. 1, S. 273. 1922.

[5]) Miyagawa, Y., Hatsu Murai and Masacheka Terada: An experimental study of the cells of the mucous membrane of the digest. tract as toxine or irritant usw. Transact. of the Japan. pathol. soc., Tokyo Bd. 12, S. 120. 1922.

[6]) Siegmund, H.: Zur Pathologie der chronischen Streptokokkensepsis. Münch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 16, S. 639.

[7]) Dietrich: Gefäßveränderungen bei apoplektischen Hirnblutungen, zitiert nach Busch, die Entstehung des hämorrhagischen Infarktes der Magenschleimhaut und seine Beziehung zum Magengeschwür. Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. S. 182. Würzburg 1925.

[8]) Oeller, Hans: Über die Bedeutung der Zellfunktion bei Immunitätsvorgängen. Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 41, S. 1287.

[9]) Smithies: Observations upon the nature, diagnosis and clinical management of gastric ulcer usw. Americ. journ. of the med. sciences Bd. 166, Nr. 6, S. 781. 1923.

[10]) Stewart, M.: A british med. assoc. lecture on the patholog. of gastric ulcer. Brit. med. journ. Nr. 3282, S. 955 u. Nr. 3283, S. 1021. 1923.

[11]) Moutier, Fr.: La perforation des ulcères gastric duodenale. Arch. des maladies de l'appar. dig. et de la nutrit. Bd. 14, Nr. 8, S. 705—733. 1924.

[12]) Moutier, Fr.: S. unter Duval, Roux, Gatellier, Girault et Moutier: Arch. des malad. de l'appar. dig. et de la nutrit. Bd. 16, Nr. 1. 1926.

[13]) Posselt: Enterogene Entstehung der Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre. Samml. zwangl. Abh. a. d. Geb. d. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankh. Bd. 9, H. 1. 1924.

Rosenow[1–3]) züchtete aus Magen duodenal-Ulcera einen Streptokokkus, dessen intravenöse Einverleibung in 60% (besonders bei Hunden) Magenschädigungen (Erosion, Ulcus, Blutungen) erzeugte; fraglos kann bei intravenösen Injektionen verschiedenster Erreger bei experimenteller Pyämie und Milzbrand Hämorrhagie und Ulcus im Magen erzeugt werden. Für das pathogenetische Problem der Klinik spielt dies alles nur eine sehr untergeordnete Rolle, so daß auch Hauser es mit großer Schärfe ablehnt, das Ulcus in der Mehrzahl der Fälle, ja überhaupt als eine infektiös-toxische Erkrankung aufzufassen. Ähnlich steht es mit der mykotischen Theorie von Askanazy[4–6]), der häufig Soorfäden tief im Ulcus chronicum fand. Und wenn man zuerst meinte, daß eine entscheidende Wendung im Problem der Pathogenese des Ulcus durch die Soorbefunde uns gegeben sei, so ging das zu weit. Es mag sein, daß der Soorpilz bei der Chronizität ebenso wie andere bakterielle Momente mitwirkt. Ein Zusammenhang mit Tuberkulose, so viel darüber diskutiert ist, läßt sich unmittelbar nicht konstruieren, das seltene tuberkulöse Ulcus des Magens ist anatomisch ein ganz anderes, die nicht seltene Koinzidenz erklärt sich aus der Häufigkeit beider Erkrankungen. Analoges gilt von der Lues; es gibt ein luetisches Ulcus des Magens durch luetische Endarteritis, Arrosion von luetischen Schleimhautplaques, wohl auch durch Gummenzerfall. Es verläuft nach Hausmann[7]) regelmäßig mit Anacidität und scheidet sich schon hierdurch, was diagnostisch sehr wichtig ist, meist vom Ulcus simplex.

d) Die *Rolle der Entzündung* ist schon von Cruvelhier diskutiert, ihm folgten mehrere Autoren. Nauwerck[8]) studierte die Gastritis ulcerosa chronica. An solche Fälle knüpfte Konjetzny an und betont als durchgehende wesentliche Bedingung zur Ulcusentstehung häufig nur lokalisierte gastritische Zustände, die er in 100% seiner Resektionspräparate findet. Die mikroskopischen Befunde sind zum Teil recht gering und die Frage ist offen, was Folge, was Ursache ist. Hauser vor allen, aber auch Faber und v. Redwitz, lehnen die Gastritis als wesentliche Ulcusursache ab, und umgekehrt macht die diffuse Gastritis, die schließlich zur Achylie mit Anadenie führt, so auch beim Carcinom gerade kein Ulcus. Für den Fortbestand scheint die Gastritis v. Bergmann wichtiger, wohl auch für die Schmerzrezidive; die Gastritistheorie des Ulcus als die modernste ist noch am wenigsten spruchreif, hier stehen sich die Meinungen schroff gegenüber, Konjetzny einerseits, Hauser andererseits, und auch gastroskopische Befunde werden kaum die Entscheidung herbeiführen (s. die Verhandlungen der Stoffwechseltagung 1926 bei Thieme, Leipzig).

e) *Mechanisch-funktionelle Momente.* Auf ihnen basiert die Theorie Aschoffs[9]) und seiner Schüler, sie scheidet scharf das Entstehen der ersten Erosion als das

[1]) Rosenow: Etiologie of spontaneous ulcer of stomach in domestic animals. Journ. of infect. dis. Bd. 32, Nr. 5, S. 384. Ref. im Kongreßzentralblatt f. inn. Med. Bd. 28, S. 532.

[2]) Rosenow: The causation of gastric and duod. ulcers by streptococci. Collect. papers of Mayo clinic. 1916.

[3]) Rosenow: Über Ulcus und Infektion. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 65, S. 1687. 1915.

[4]) Askanazy: Soor und Magenulcus. Rev. méd. de la Suisse romande Bd. 40, S. 477. 1920.

[5]) Askanazy: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 234, S. 111. 1921.

[6]) Askanazy: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 250, S. 370. 1924.

[7]) Hausmann: Die ätiol. Rolle der Syphilis usw. Arch. f. klin. Chir. Bd. 101, S. 230. 1913. — Hausmann: Die luetischen Erkrankungen der Bauchorgane. Samml. zwangl. Abh. a. d. Geb. d. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankh. Bd. 4, H. 5. 1913. — Hausmann: Neue Beiträge zur Magensyphilis. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 98, S. 433. 1924.

[8]) Nauwerck: Gastritis ulcerosa chronica. Münch. med. Wochenschr. 1897, S. 955 u. 987.

[9]) Aschoff, L.: Zitiert auf S. 1168.

weniger Wesentliche von der Aschoff als Hauptfrage imponierenden, nämlich der: Wie entwickelt sich aus dem ersten Substanzverlust das eigentliche fortbestehende Ulcus? Die scharfe Trennung des akuten Ulcus simplex Cruvelhier, das Hauser in den Vordergrund rückt, vom Ulcus chronicum callosum führt Aschoff insofern nicht durch, als das Typische an der Ulcusform, der treppenförmige Abfall einerseits, der überhängende Rand andererseits sowie die schräge Trichterachse für ihn der Ausdruck ist einer allmählichen Formung, bei der mechanische Momente die wichtigste Rolle spielen. Er läßt die Trichterform nicht wie Hauser als Infarkttrichter akut entstehen und glaubt nicht an den Infarkt als den Beginn der Ulcusentstehung. Für ihn sind es im wesentlichen die Speisen, die an der kleinen Kurvatur sich besonders entlang schieben und dort durch mechanische Irritation an engen Stellen, die deshalb der Reibung besonders ausgesetzt seien, die Gestaltung hervorrufen, dort gerade, wo die Schleimhaut auf der Unterlage fester fixiert ist und eine besondere Formung des Schleimhautreliefs in Längsfalten besteht, nämlich an der kleinen Kurvatur. Ist einmal ein Substanzverlust gesetzt, und zwar nicht die multiplen Erosionen, sondern gerade isolierte an den Prädilektionsstellen, deren Entstehungsbedingung sein Schüler Jano neuerdings besonders studiert hat, so entwickelt sich auf Grund des Speisegeschiebes aus kleinen Anfängen das größere Ulcus. Im Recessus bleibt der saure Saft oder Chymus haften und frißt langsam in die Tiefe, indem der überhängende Rand den peptischen Inhalt retiniert. Die Stütze dieser Auffassung liegt für Aschoff darin, daß die Trichterachse in schräger Richtung pyloruswärts gerichtet sein soll, mit gewissen spitzwinkligen Abweichungen der Seele des Kegels, so daß kardiawärts der steile oder überhängende Rand liegt, pyloruswärts der flache oder stufenartige Abfall. Die Engen des Magens, speziell der von Aschoff studierte Isthmus ventriculi, oberhalb des Angulus gelegen, wirken als mechanisch-funktionelles Moment, da die anatomische Formung dieser Magenteile durch Dauerverkürzung zirkulärer Muskulatur gedacht ist. Endlich wird von Aschoffs Schüler K. H. Bauer noch als begünstigendes Moment herangezogen, daß die Magenstraße phylogenetisch ein in Rückbildung begriffenes Gebilde sei, deshalb disponiert zu minderwertiger Abwehr. Früher suchte die Aschoffsche Schule [Stromeyer[1])] die Engen mehr in extragastralen Momenten; die Wirbelsäule, die Leber, das Pankreas sollten als stenosierende Pelotten von außen einwirken und Rohde[2, 3]) hat aus der Klinik Schmiedens für den Bulbus duodeni auf die Druckwirkung der Gallenblase hingewiesen.

Für das ebenso häufige Ulcus duodeni scheint mir die Lehre Aschoffs weniger ausgebaut wie für das Ulcus der kleinen Kurvatur. Sie versucht nicht nur für Form, Richtungsart des Geschwüres, zeitlichen Verlauf bzw. Entwicklung der örtlichen Gewebsveränderungen, sondern gerade auch für das sog. Lokalisationsgesetz eine in sich geschlossene Erklärung zu geben. Ja, K. H. Bauer geht auf der Basis dieser Anschauung so weit, daß er das Ulcus im wesentlichen als Lokalkrankheit erklärt. Für die neurogene Auffassung im Sinne gestörter Nervenmuskelfunktion bleibt im wesentlichen nur Platz bezüglich des ersten

[1]) Stromeyer: Die Pathogenese des Ulcus ventriculi, zugleich ein Beitrag zur Frage nach den Beziehungen zwischen Ulcus und Carcinom. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 54, S. 1. 1912.

[2]) Rohde, C.: Die Pathogenese des chronischen Duodenalgeschwürs unter dem Gesichtswinkel der mechanisch anatomischen Disposition des Bulbus duodeni. Bruns' Beitr. z. klin Chir. Bd. 127, H. 2, S. 340. 1922.

[3]) Rohde, C.: Die mechanische Entstehung des Ulcus duodeni. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 9, S. 394.

Auftretens der Substanzverluste, die wohl auch von Aschoff nicht immer nur als kleine Erosionen aufgefaßt werden, und die Gastritishypothese dürfte sich mit ihr schwerer vereinigen lassen wie mit der neurogen spasmogenen Infarkttheorie.

Hauser bestreitet die besondere Häufigkeit der von Aschoff postulierten Trichterstellung und weist an der Hand vieler seiner Präparate nach, daß auch das akute Ulcus schon diese Formung hat, also nicht das Produkt länger einwirkender mechanischer Einflüsse sein kann (Abb. 216 u. 217). Gegen die Engen des Magens sind anatomisch von Elze[1]), klinisch und röntgenologisch von Katsch[2, 3]) wesentliche Einwände erhoben worden. Letzterem erscheint die kleine Kurvatur, die nur in der proximalen Partie beim Menschen die Waldeyer-Retziussche[4]) Rinne ist, gerade als der Teil des Magens, der weniger als der übrige mechanischen Irritationen ausgesetzt ist, und endlich ist der Isthmus, soweit er nicht durch die Kohlensäureüberladung während der Agone des Sterbenden zentral bedingt entsteht oder durch Morphium auf dem Schlachtfeld hervorgerufen wurde, weder erheblich, noch beim reichlich mit Speise gefüllten Magen überhaupt erkennbar. Die phylogenetischen Kriterien K. H. Bauers sind nicht überzeugend; schon die besonders starke Versorgung mit Nervenelementen, die die kleine Kurvatur als nervöse Achse erscheinen läßt, spricht dagegen. Endlich findet man die Ulcerationen, namentlich am Duodenum, jenseits der Enge, die hier undiskutabel ist, nämlich hinter dem Pylorus. v. Bergmann sieht diejenigen Engen, die das Ulcus selbst erzeugt und die nach den Röntgenbildern weit krasser sind als jene präformierten, für weit wichtiger an zur Erklärung des Fortbestehens einer Ulceration. Übereinstimmend mit Aschoff gibt er zu, daß die festere Anlötung der kleinen Kurvatur auf ihrer Unterlage ebenfalls der Heilung entgegenwirkt. Mechanische Momente werden also auch von ihm für die Erklärung der Chronizität des Ulcus nicht geleugnet.

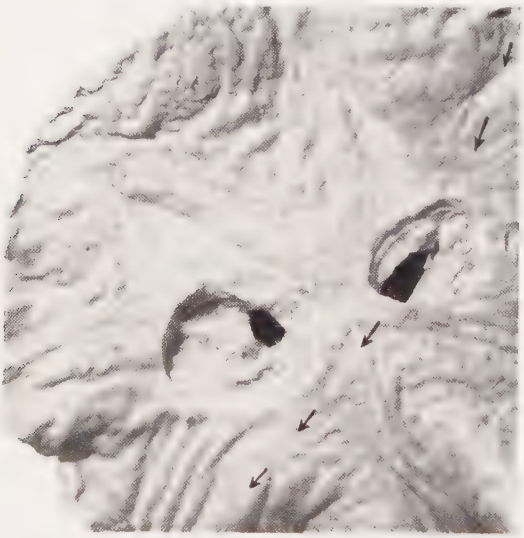


Abb. 216. Zwei akute durchgebrochene Geschwüre der kleinen Kurvatur und der vorderen Magenwand mit entgegengesetzter Trichterachse. Die Pfeile entsprechen dem Verlauf der kleinen Kurvatur. (Nach einem Präparat des Erlanger pathologischen Instituts. Aus der Abhandlung von Hauser: Zitiert auf S. 1168.)

Aber auch die Klinik legt nach ihrer Erfahrung Gewicht darauf, daß selbst ein großes, ganz charakteristisches Ulcus schnell entstehen kann und wohl min-

[1]) Elze: Über die Form des Magens. Med. Klinik 1921, S. 157.

[2]) Katsch, G.: Über die Magenstraße. Verhandl. d. 33. Kongr. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. S. 475. Wiesbaden 1921.

[3]) Katsch, G. u. v. Friedrich: Über die funktionelle Bedeutung der Magenstraße. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 34, S. 343. 1923.

[4]) Waldeyer, W.: Die Magenstraße. Sitzungsber. d. preuß. Akad. d. Wiss. Mathem.-naturw. Kl. Bd. 1, S. 595. 1908.

destens in der Hälfte der Fälle schon nach Wochen wieder verschwindet. Das gerade lernte sie vom Röntgenverfahren, das die klinische Beobachtung kurzfristiger Ulcuserkrankungen geradezu anatomisch bestätigte [H. H. Berg[1])].

f) *Traumatische und mechanische Momente*, wohl auch *thermische*, sind von den Ärzten seit alters beschuldigt worden (das Ulcus bei Köchinnen): auch hastig und schlecht gekaute Nahrung sollte begünstigend wirken. Nichts davon ist erwiesen, bis auf die Verletzungen durch scharfe verschluckte Fremdkörper, bei denen Geschwüre gefunden sind. Tierexperimentell lassen sich durch Traumen in der Tat Ulcera erzeugen, auch durch Steigerung des Innendrucks [Talma[2]), Ritter[3]), Wittneben[4])]. Kasuistische Fälle stützen die Meinung akutester Ulcusentstehung in wenigen Stunden [Rohmer[5])]. Daß dauernde Traumen, wie starkes Schnüren [Rasmussen, Schwarz[6])] und gebückte Haltung begünstigend einwirken, mag zutreffen; wesentliche Bedeutung wird dem kaum zuzumessen sein.

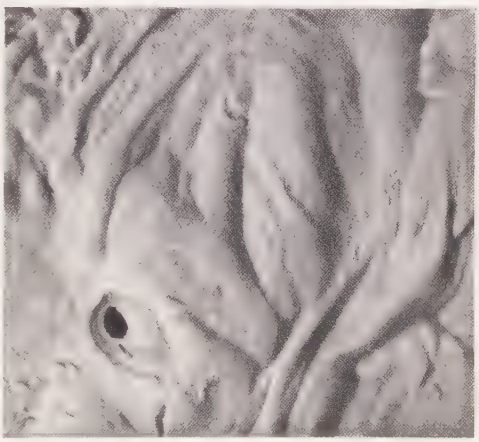


Abb. 217. Akutes perforiertes Geschwür der hinteren Wand des Duodenums von der Gestalt eines schiefen Trichters. Der steile Anstieg ist duodenalwärts gelegen. P-P-Pylorusfalte. (Nach einem Präparat des Erlanger pathologischen Instituts. Aus der Abhandlung von Hauser: Zitiert auf S. 1168.)

Das obenerwähnte Ulcus bei Kälbern bei Übergang zur Rauhfütterung ist nach übereinstimmender Meinung mit dem Ulcus Cruvelhier des Menschen nicht vergleichbar, nur Konjetzny ist anderer Meinung.

g) *Konstitutionelle Momente.* In engem Zusammenhang mit der neurogen-spasmogenen Theorie des Ulcus nimmt v. Bergmann disponierende Momente an, die in der Gesamtkörperverfassung nicht nur der Erbanlage gegeben sind, weil ihm namentlich bei den jüngeren Ulcuspatienten die Häufigkeit einer Disharmonie im vegetativen Nervensystem auffiel. Diese, zwar weniger leicht exakt als intuitiv am Krankenbette durch eine gewisse Verwandtschaft der Symptome mit schwach ausgeprägten Zügen des Morbus Basedow erfaßt, führte zur Prägung der „vegetativ Stigmatisierten". Wie bei jener Krankheit, handelt es sich bei diesen keineswegs sonst kranken Menschen nach v. Bergmann um eine Konstitutionsgruppe, die Zeichen von Disharmonie im sympathischen wie parasympathischen System bietet, wobei ein Antagonismus jener Nervensysteme von jeher von ihm nicht anerkannt wird. Solche „B-Typen", die also keineswegs Basedowkranke sind, aber durch einzelne Symptome, wie Exophthalmus

[1]) Berg, H. H.: Zitiert auf S. 1167.
[2]) Talma: Zitiert auf S. 1176.
[3]) Ritter, A.: Über den Einfluß von Traumen auf die Entstehung des Magengeschwürs. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 12, S. 592. 1887.
[4]) Wittneben, R.: Ulcus ventriculi traumaticum. Inaug.-Dissert. Würzburg 1886.
[5]) Rohmer: Mém. de la soc. de Nancy. Zitiert nach Petri. Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. 16, S. 544. 1896.
[6]) Schwarz, G.: Röntgenologische Beiträge zur Lehre vom Ulcus ventriculi et duodeni. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 597.

oder Glanzauge, labilere Psyche, Neigung zu Schwitzen und Tachykardie, Schlankheit und einen Körperbau eher vom Asthenikertyp, wie durch vieles andere, auch eidetische Anlage [W. Jaensch[1])] charakterisiert sind, haben nach ihm eine Ulcusdisposition. Sie zeigen nach Untersuchungen von Salomon und Goldner aus seiner Klinik nicht immer, aber häufig die Read-Huntsche Reaktion, also Eigenschaften des Blutes, die Mäusen eine erhöhte Giftfestigkeit gegen Acetonitril verleihen, eine Eigenschaft, die das Blut des Basedowkranken fast regelmäßig aufweist. Ein abnormer Reaktionszustand des Magens im Sinne der neurogen-spastischen Hypothese, vielleicht auch der Gastritistheorie erscheint v. Bergmann mit dieser Vorstellung vereinbar, ebenso auch die Feststellungen Otfried Müllers und seiner Schüler, die capillarmikroskopisch namentlich am Lippenrand die vasoneurotische Diathese einer Konstitutionsgruppe feststellen wollen, in der Häufung des Ulcus vorkommt. Dazu kommen die Befunde von Schmincke, der im Zusammenhang mit jenen Forschungen eine typische fleckige Hyperämie der Magenschleimhaut mit entsprechender Capillarveränderung konstatierte. Diese Disharmonie des Gefäßapparates, die leicht zur Stasenbildung führt, zeigte sich ihm an den Prädilektionsstellen des Ulcus [s. auch Mayer-List[2])]. Diese Manifestationen einer vasoneurotischen Diathese ließen sich gut mit der fleckigen, herdförmigen Entzündung, die Konjetzny für die Ulcusentstehung postuliert, vereinigen. P. F. Müller[3]) fand in einem Meckelschen Divertikel ein Ulcus im Bereich von Magenschleimhaut, die in mangelhafter morphologischer Ausbildung sich befand, ähnlich sind beim Oesophagusgeschwür über der Kardia Magenschleimhautinseln erwiesen. Wenn Stiller[4, 5]) Beziehungen seines Habitus zum Ulcus sucht, was Berta Aschner[6]) bestreitet, so sind doch Beziehungen des Habitus asthenicus zum B-Typ außer Zweifel. Ruhmann[7]) spricht bei eingehender Untersuchung des vegetativen Nervensystems von einer angiospastischen Organdiathese des Magens und des Duodenums, und Nakashima[8]) hat durch verschiedene pharmakologische Behandlungen (Morphium, Pilocarpin, Adrenalin) sicher eine Disharmonie im vegetativen Nervensystem gesetzt, als er am Affen Erosionen, aber auch isolierte perforierende Geschwüre erzeugte [s. auch Jarno[9])]. Über die Betrachtung der Störung im vegetativen Nervensystem im Sinne einer Disharmonie hinaus gehen nicht nur die Betonung der Basedowähnlichen Züge, sondern die Feststellungen Alkans, daß mangelnde Epithelkörperchenfunktion spastisch hypersekretorische Vorgänge am Magen erzeuge im Sinne einer Ulcusbereitschaft, ja er schlägt auf Grund dieser Hypothese die Epithelkörperchentherapie des Ulcus vor. Noch wichtiger ist wohl Balint[10]) Feststellung, daß die p_H-Werte des Blutes bei vielen Ulcuskranken unter der Grenze des Normalen liegen, das Blut also nach der sauren Richtung verschoben

[1]) Jaensch, W.: Zur Klinik und Physiologie der psychophysischen Persönlichkeit. Berlin: Julius Springer 1926. Dort weitere Literatur.

[2]) Meyer-List, R.: Die feinsten Gefäße der Lippe bei endogenen und exogenen Störungen, besonders beim Ulcus ventriculi. Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 18.

[3]) Müller, P. F.: Beitrag zur Histologie und Pathogenese des Ulcus pepticum usw. Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. 123, S. 1. 1921.

[4]) Stiller: Die asthenische Konstitution. Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionsl. Bd. 6, S. 48. 1921.

[5]) Stiller: Grundzüge der Asthenie. Stuttgart 1916.

[6]) Aschner, B.: Über Konstitution und Vererbung bei Ulcus ventriculi und duodeni. Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 2: Zeitschr. f. Konstitutionslehre Bd. 9, H. 1, S. 6.

[7]) Ruhmann, W.: Zitiert auf S. 1177.

[8]) Nakashima: Zitiert auf S. 1176.

[9]) Jarno, L.: Über die Entstehung des runden Magengeschwürs. Med. Klinik 1925, Nr. 35, S. 1304.

[10]) Balint: Zitiert auf S. 1173.

sei. Der Ulcuskranke scheide Alkali schlechter aus, weil das Gewebe des Ulcuskranken eine weniger alkalotische Reaktion besitzt; daher auch die mangelnde Heilungstendenz. Wenn diese jüngsten Feststellungen durch ausgedehnte und kritische Nachprüfungen sich wirklich bestätigen sollten, so wäre das konstitutionelle Moment beim Ulcus, das mit der Betonung der vegetativ Stigmatisierten durch v. Bergmann Gestalt gewann, in die weitere, aber präzis erfaßbare Formung einer Konstitutionsgruppe von Menschen gewandelt, die in ihrem Säurebasenausgleich und Ionenmilieu, in ihrem endokrinen Konzert und in ihrem visceralen Nervensystem abtrennbar wären, auch in ihren psychischen Reaktionen, also im vegetativen System [Kraus-Zondek[1, 2]] anders erschienen als „Tiefenperson". Sie hätten die vasoneurotische Diathese, wie anatomisch den veränderten Capillarbau, vielleicht auch abweichende Entzündungsbereitschaft, und unter ihnen wären mehr Ulcusdisponierte als unter den „Normalen". Das alles ein Bau moderner klinischer Phantasie, der dringend weiterer gefestigter Stützen bedarf, soll er die Lehre von der Pathogenese des Ulcus befestigen und nicht in sich zusammenbrechen.

Soviel aber scheint gesichert, daß heredo-familiäre Momente beim Ulcus außer Zweifel sind [Gruber[3]), Grote[4]), H. Strauss[5]), namentlich aber die Studien von J. Bauer[6, 7]), Spiegel[9]) und Berta Aschner[10])]. Die Streitfrage, ob der Erbgang dominant oder recessiv sei [Weitz[11]), wird hier übergangen. Es mag sein, daß, wenn die Erbanlage des minderwertigen Magens mit der zu Neoplasie sich kombiniert, das Carcinom resultiert, sonst die Ulcusbereitschaft. Jedenfalls sind jedem erfahrenen alten Hausarzt, der Generationen übersieht, ganze Ulcusfamilien sehr geläufig. Ja, ein Ulcus bei Jugendlichen unter 20 Jahren haben wir an meiner Klinik überhaupt nur dann gesehen, wenn Ulcus in der Aszendenz vorlag (Kalk) — erhöhte Bereitschaft auf Grund einer Erbanlage —.

Komplikationen. Von den Komplikationen ist der Sanduhrmagen hier insoweit von Bedeutung, als sich narbige Zustände mit funktionellen spastischen kombinieren. Durch den Reiz des Ulcuskraters ziehen sich zirkuläre Schichten der glatten Muskulatur dauernd oder periodisch verkürzt zusammen. Durch Atropin, Eumydrin, Papaverin, tiefe Narkose verschwinden gelegentlich die rein spastischen Sanduhrformen, aber auch hier ist die Wulstung des Schleimhautreliefs oft mehr an der Formung in zwei Magensäcke beteiligt als die glatte Muskulatur. Dabei entsteht durch die festere Achse der kleinen Kurvatur und ihre Fixierung

[1]) Kraus, F. u. S. G. Zondek: Zur Lehre vom Aktionsstrom. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 50, S. 1513.

[2]) Kraus, F. u. S. G. Zondek: Die Stellung der Elektrolyte im Organismus. Klin. Wochenschr. 1924, S. 707 u. 7035.

[3]) Gruber, G. B.: Zitiert auf S. 1178.

[4]) Grote, L. R.: Über den Einfluß der Konstitution auf die Pathogenese der Magen-Darmerkrankungen. Samml. zwangl. Abh. a. d. Geb. d. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankh. Bd. 6, H. 7/8. 1919/20.

[5]) Strauss, H.: Über hereditäres und familiäres Vorkommen von Ulcus ventriculi et duodeni. Münch. med. Wochenschr. 1921 Nr. 9, S. 274.

[6]) Bauer, Jul.: Konstitutionelle Disposition für innere Krankheiten. 3. Aufl. Berlin: Julius Springer 1924.

[7]) Bauer, Jul.: Praktische Folgerungen aus der Vererbungslehre. Beiheft zur Med. Klinik 1925, H. 1.

[8]) Bauer, J. u. B. Aschner: Konstitution und Vererbung bei Ulcus pepticum, ventriculi und duodeni. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 25, S. 1258 u. Nr. 26, S. 1298.

[9]) Spiegel: Beiträge zur klinischen Konstitutionspathologie. II. Organdisposition bei Ulcus pepticum. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 126, S. 45. 1918.

[10]) Aschner, B.: Zitiert auf S. 1186.

[11]) Weitz, W.: Zur Vererbung des Magengeschwürs. Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 2: Zeitschr. f. Konstitutionslehre Bd. 11, H. 6, S. 776. 1925.

eine Raffung der großen Kurvatur, als wenn ein Faden um diese gelegt sei, der sie zur kleinen Kurvatur heranzieht. Erst bei stärkerer Umfassungsfunktion des Magens (Peristole) ist die tonische Funktion so vermehrt, daß dieser *funktionelle Sanduhrmagen* in Erscheinung tritt. Auch kommt es vor, daß ein Spasmus der Magenmitte nicht durch unmittelbare Reizwirkung des Ulcus ausgelöst wird, sondern offenbar, durch die Nervenplexus fortgeleitet, von einem Ulcus duodeni [De quervain[1])] oder einem Gallensteinanfall ausgeht. Über den rein spastischen Sanduhrmagen s. oben. Gelegentlich führt er zu funktionellen Störungen der Speiseentleerung, Retention bis zum Erbrechen, gerade wie eine Pylorusstenose.

Die Pylorusstenose ist häufig Ulcusfolge durch narbige Schrumpfung, durch entzündliche Schwellung eines Ulcuskraters im Pylorusring, endlich durch rein spastische Zustände, vom pylorischen Ulcus aus hervorgerufen. Auch da können Wirkungen aus der Ferne hineinspielen, z. B. bei Sekretparoxysmen. So führen häufiger die anatomischen wie die funktionellen Stenosen zur Stauungsinsuffizienz mit Dilatation des Magens, sekundärer atrophierender Gastritis, selbst bis zur Achylie und Milchsäurebildung, auch ohne daß ein Carcinom vorliegt. So unterscheiden sie sich nicht prinzipiell von einer Pylorusstenose aus anderen Ursachen (s. oben). Geringere Grade der Motilitätshemmung führen zur Stenosenperistaltik, anfänglich mit Überkompensation; die Begriffe der kompensierten und dekompensierten Pylorusstenose sind oben besprochen. Aus solchem Funktionsverhalten resultiert die Hypertrophie des Canalis egestorius, gelegentlich Antiperistaltik, schmerzhafte Magensteifung, Aufstoßen und charakteristische Beschwerden. Auch perigastritische Verwachsungen können ausgedehnte oder begrenzte Teile des Magens zu den sog. Spasmen veranlassen. Von der *Duodenalstenose* ist zu sagen, daß sie als Ulcusfolge hochliegend ist, suprapapillär, wieder wechselnd durch narbige Schrumpfung und Schleimhautschwellung und Spasmen bedingt, so daß sie selbst Gallenwege und Pankreasausführungsgang mit einbeziehen kann mit entsprechenden weiteren Funktionsstörungen, selbst erhöhtem Bilirubinspiegel im Blute. Auf die Pulsionsdivertikel von Hart[2]) („Taschenbildung") als Folge solcher Ulcuszustände im Duodenum wurde schon hingewiesen, zur Dilatation des Magens führen sie nicht.

Die Ulcusperforation als ernsteste Komplikation scheint uns beim Ulcus duodeni nicht häufiger wie beim Ulcus ventriculi, die entgegenstehende Behauptung beruht auf der noch immer zu seltenen Erkennung des Duodenalulcus. Die Perforation entsteht in jedem Stadium des Verlaufs, die Irradiation der Schmerzen in die rechte Schulter bei Lufteintritt in die Bauchhöhle, namentlich zwischen Leber und Zwerchfell, geht offenbar durch den Phrenicus. Oft kommt es zu gedeckter Perforation, das peritoneale Exsudat kann noch nach 29 Stunden steril sein [Brunner[3])]. Es gibt eine Gasentwicklung im Bauch ohne eigentliche Perforationsöffnung durch Wanderungsperitonitis, obwohl die Serosa gerade noch hält. Gerade die Perforation erfolgt häufig, ohne daß Ulcuszeichen vorausgingen und stützt die These akutester Ulcusentstehung [Nielsen[4])]. Durch gedeckte Perforation und Penetration kann es zum subphrenischen Abceß [v. Ley-

[1]) de Quervain: Remarques cliniques sur la radiologie du tube digestiv. Schweiz. med. Wochenschr. Jg. 54, Nr. 35. 1924.

[2]) Hart, C.: Pulsionsdivertikel des Duodenums aus Narben. Berl. klin. Wochenschr. 1917, S. 1236.

[3]) Brunner: Klinische Beobachtungen über Ätiologie und chirurgische Therapie der Magen-Duodenumperforation und Magenperitonitis. Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. 31, S. 740. 1901.

[4]) Nielsen: About the choice between medical and surgical treatment of ulcers ventr. s. duodeni. Acta chir. scandinav. Bd. 55, H. 2, S. 105. 1922.

DEN[1])] mit Zwerchfellshochstand, Fisteln in Kolon, Jejunum, Gallenblase, Bauchwand und Brustwand, Mediastinum kommen, selbst in den Ductus pancreaticus. Das penetrierende Geschwür, in Nachbarorgane weitergreifend, kann Pankreasstörungen hervorrufen, vorübergehende Glykosurie und Fermententgleisungen — Diastase im Urin, Lipase im Blut — wie eine andere Pankreatitis. Die Funktion anderer Organe pflegt seltener zu leiden.

Die Blutungen, als große und okkulte, eher häufiger beim duodenalen als dem Körperulcus, betreffen bei jenem wegen der Gefäßnähe mehr die Hinterwand, führen selten zum Tode, sind Ausdruck der Arrosion, die seltener an größeren Gefäßen stattfindet. Kleine nachgewiesene Blutmengen können bei jeder Ausheberung ohne Ulcus vorkommen, ein subtiler Nachweis hat deshalb nur in den Faeces Sinn bei fleischfreier Kost, wenn der Magen in Ruhe gelassen wurde (s. Methodik). Auch das Blut im Duodenum kann durch duodenalen Rückfluß zum Blutbrechen führen. Physiologisch am interessantesten ist, daß fast nach jeder großen Blutung auch hartnäckigste Beschwerden sofort aufhören. Die einen führen dies auf das Abschwellen schmerzhaften entzündlichen Ödems zurück, aber der alte Glaube der antiphlogistischen Kraft des Aderlasses wird möglicherweise in der Gegenwart durch STRAUB-Greifswald[2]) tiefer erfaßt, wenn er nachweist, daß eine p_H-Verschiebung im Blute eintritt; wieder ein Hinweis auf den Zusammenhang zwischen Ulcus, seiner Beschwerdeperiode und dem gesamten humoralen Verhalten.

Die differentielle Diagnose der Blutung liegt außerhalb des Rahmens dieses Werkes; dennoch sei vom funktionellen Standpunkte daran erinnert, daß bei der Lebercirrhose die Blutung Folge portaler Stauung ist, Blutung aus kollateral entstandenen Oesophagusvaricen, auch parenchymatöse Magenblutung. Ferner sei darauf hingewiesen, daß die Gastritis entgegen englischen Autoren nicht oft zur Blutung führt und die sog. Gastrostaxis sehr problematisch ist, ebenso die Magenblutung bei Chlorose. Aber parenchymatöse Magenblutungen kommen vor, auch vicariierende Menses, ferner solche bei Erkrankungen des Nervensystems. Praktisch kann ihre Seltenheit, physiologisch wohl nur ihre vasomotorische Grundlage betont werden, auch da, wo Stauungen nicht nachweisbar sind.

Das *Problem des Ulcuscarcinoms* kann hier nur vom Standpunkt der Pathogenese des Carcinoms interessieren. Nach HAUSERS Arbeiten kann am Vorkommen carcinomatöser Umwandlung des Ulcus für Einzelfälle nicht gezweifelt werden, doch ist die Häufigkeit dieses Geschehens ungemein strittig und die vorherrschende Meinung die, daß in der Mehrzahl der Fälle doch ein primäres Carcinom vorliegt, daß exulceriert makroskopisch sich vom Ulcustumor nicht unterscheiden läßt, namentlich dann nicht, wenn Salzsäure reichlich vorhanden ist. Diese muß nämlich durchaus nicht immer fehlen beim Carcinom, was der Gastritistheorie KONJETZNYS einige Schwierigkeit bereitet (s. später).

Vom Verlauf des Ulcus interessiert aus neuester Zeit der Begriff der Ulcuskrankheit ohne Ulcus [MORAWITZ[3])], eine Vorstellung, die das konstitutionelle Moment nur allzu rückhaltlos anerkennt, aber besserer Stützung bedarf als die, daß trotz der gestellten Diagnose der Chirurg das Ulcus nicht fand. Die Teilung in das akute Ulcus simplex und das chronische Ulcus callosum bedeutet mehr als eine

---

[1]) LEYDEN, E.: Über Pyopneumothorax subphrenicus (und subphrenische Abscesse). Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 1, S. 320. 1880.

[2]) STRAUB: Zitiert auf Seite 1173.

[3]) MORAWITZ: Zur Therapie des Magengeschwürs: Münch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 47, S. 1995.

formale, sie weist auf das reguläre Entstehen und Vergehen des gewöhnlichen Ulcus hin, aber auch das fortbestehende Ulcus hat die Periodizität im Beschwerdekomplex, ohne daß die Scheidung Ulcuskranker und Ulcusträger anerkannt werden müßte. Jedenfalls ist es aber nicht zulässig, den Nachweis von Funktionsstörungen am Magen gegen das Bestehen eines Ulcus zu verwenden. Heute ist durch die Bemühungen der v. Bergmannschen Schule das Gegenteil richtig geworden, nämlich, daß der Nachweis sensorischer, sekretorischer und motorischer Störungen am Magen sich meist mit dem Ulcus vergesellschaftet. Die alte Prägung, daß Zeichen von Magenneurose gegen ein Ulcus sprechen, ist ersetzt durch die Frage: Wann können wir bei deutlichen Funktionsabweichungen des Magens ein Ulcus ausschließen? Die reinen Organneurosen als isolierte Bilder einer Funktionsstörung treten anscheinend in den Hintergrund, die Psychoneurosen des Magens zeigen bizarre, dem Beschwerdekomplex des Ulcus meist unähnliche Bilder. Aber bei der Vergesellschaftung gesteigerter sekretorischer und motorischer Abläufe unter Schmerzen bleibt dennoch das Problem offen, wie sie mit dem Ulcus kausal verknüpft sind. Daß das Ulcus oder die begleitende, es umgebende Gastritis einen Reizmagen erzeugt, ist nicht zu bestreiten. Gehen aber nicht oft die Zustandsänderungen formaler und funktioneller Art einander parallel? Endlich: Führt nicht die gestörte Organfunktion, auf dem Boden der Konstitution entstanden, zum Ulcus mit oder ohne das Zwischenglied der Gastritis? Von letzterer Annahme ging v. Bergmann aus. Der hypothetischen Vorstellungen sind so unendlich viele, teils gut, teils entsprechend unseren Anfängen im konstitutionellen Denken noch so vage gestützt, daß die Pathogenese auch hier zu relativ breiter Darstellung kommen mußte. Ich verweise auf v. Bergmanns ausführliche Darstellung im eben erschienenen Bande des Handbuches der inneren Medizin. III. Bd., 1. Teil von v. Bergmann-Staehelin und namentlich auch auf Hausers Darstellung im Henke-Lubarsch, dem vieles entnommen ist.

Aus dem Kapitel der *Ulcusbehandlung* ist für dieses Handbuch von Bedeutung, daß die altbewährte Therapie auf die Schonung des Magens hinaus will, dabei aber zu wenig die Säureweckung durch Fleisch, Fleischsolution und Alkohol berücksichtigt hat, daß ferner Obst und Kompott, abgesehen von ihrem Säuregehalt, physiko-chemisch den Magen belasten, zum Teil schwer aufschließbar sind, daß selbst die Milch erhebliche Säureerregung hervorruft [Kalk[1, 2])].

Die Sippykur will durch große Alkaligaben bei einem Milch-Sahnegemisch die Sekretion bekämpfen. Sie kann bis zur Alkalivergiftung führen. Vor allem aber konnten wir zeigen durch Kurvenunterlagen, daß nach Natron die Sekretion des Magens erheblich angeregt wird, während Wasserstoffsuperoxyd und Magnesiumperhydrol die Sekretion eher dämpften.

Die parenterale Reizbehandlung des Ulcus (Vaccineurin, Novoprotin) bewirkt Umstimmung der Schmerzphänomene bis zu ihrer Beseitigung, fördert aber nicht die Regeneration. Sie könnte auch die Entzündungstendenz des Organismus günstig beeinflussen. Eine erprobt bewährte Therapie ist sie noch nicht. Atropin als Schmerzbeseitiger macht Tonusnachlaß, aber keine Pylorusöffnung, eher öffnet Papaverin den Pförtner. Auch die Röntgenbehandlung ist wahrscheinlich Reizkörperwirkung, analog der Proteinkörperapplikation. Die Hitzebehandlung ist kaum die erhöhte Erwärmung der Tiefe, eher eine

[1]) Kalk, H. u. Dissé: Über den Einfluß der Fette auf die Magensekretion. I. Mitt. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 33, H. 3/4, S. 117.

[2]) Kalk, H.: Über den Einfluß der Fette auf die Magensekretion. II. Mitt. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 34, S. 333. 1925.

Umstimmung schmerzlicher Reize, aber auch segmental erfolgende Hyperämie der Tiefe bei Hyperämisierung der Oberfläche [Alfred Neumann[1]), v. Bergmann].

Von der chirurgischen Behandlung wird den Physiologen interessieren, daß die Methoden sich am besten bewährten, die die Säurebeseitigung zugleich mit der des Ulcus erreichen und die physiologische Passage durch das Duodenum wieder herstellen (Billroth I). (Vgl. die Darstellung von Kalk in Jahreskursen f. ärztl. Fortbild. 1927. März.) Das erreicht die Gastroenterostomie, die Anlegung einer inneren Apotheke nicht, selbst bei Rückfluß von Darmalkali in den Magen ist die Abstufung nicht so, daß nicht lange genug saures Sekret im Magen wäre. Aber die ausgedehnte Resektion der distalen Magenhälfte ist fast regelmäßig gefolgt von Anacidität, wenigstens in bezug auf die chemische Phase der Säuresekretion, die schwächere, anfängliche psychische besteht fort, die zweite wesentliche chemische dagegen fällt aus. Experimente haben gezeigt, daß sie nicht durch Nerveneinfluß vom Antrum die Sekretion der Fundusdrüsen auslöst, sondern daß Sekretine vom distalen Magen und Duodenum resorbiert werden, die die Arbeit der Fundusdrüsen erst veranlassen. So kommt die unerwartete Wirkung zustande, daß trotz Fortbestandes des Salzsäure sezernierenden Apparates die Sekretion nach großen Magenresektionen ausbleibt, und diese sind, namentlich bei End-zu-End-Vereinigung, der sicherste Schutz vor dem Ulcusrezidiv, kein absoluter. Indessen tritt bei Gastroenterostomie, namentlich wenn der Magen vor dem Pylorus durch Durchschneidung unterbrochen und verschlossen wird [v. Eiselsberg[2, 3])], in ca. 10% das Ulcus jejuni pepticum ein. Dies aber immer nur dann, wenn die Säurewerte erhalten bleiben, ja sie sind immer dabei hohe. Über die Befunde des operierten Magens und die pathologisch-physiologische Erklärung der Beschwerden nach Magenoperation s. bei Goetze[4, 5]).

5. Magencarcinom. Hat unter den speziellen Krankheiten des Magens die Gastritis und namentlich das Ulcus wegen der reichen Problematik, die es umgibt, ausführliche Würdigung erfahren, so ist die dritte und letzte der drei häufigen Magenkrankheiten für die Physiologie und pathologische Physiologie als arm zu bezeichnen. Das *Magencarcinom* mag für die pathologische Physiologie, soweit es Carcinom ist, innerhalb der Lehre von den malignen Geschwülsten, vom Gesichtspunkt: wieweit es Lokalkrankheit, wieweit Allgemeinkrankheit ist, für Konstitutions- und speziell Erbforschung von allergrößter Bedeutung sein (s. bei B. Fischer). Als Magenkrankheit bietet es der pathologischen Physiologie, wie gesagt, nicht viel. Es umfaßt wohl an die 40% aller Carcinome. Daß die Magencarcinome zugenommen hätten, daß sie häufiger das jugendliche Alter beträfen, glauben wir mit Anschütz[6]) nicht, auch die Meinung größerer Malignität bei jüngeren Individuen ist an sich wohl unzutreffend, nur bei ganz alten Leuten scheint Wachstum und Kachexie

---

[1]) Neumann, A.: Über die Wirkung der gebräuchlichsten physikalischen Heilmethoden auf die Magenfunktion. Zeitschr. f. physiol. u. diät. Therap. Bd. 7, H. 10 u. 11. 1903/04.

[2]) v. Eiselsberg: Zur Ausschaltung inoperabler Pylorusstenosen. Arch. f. klin. Chir. Bd. 50, S. 919. 1895.

[3]) v. Eiselsberg, Enderlen u. v. Redwitz: Zur operativen Behandlung des chronischen Magengeschwürs. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 49, S. 1683.

[4]) Goetze, Otto: Die Funktion des operierten Magens im Röntgenbild. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 30, Kongreß.-Heft, S. 1—28. 1922.

[5]) Goetze, Otto: Das Röntgenbild des operativ veränderten Verdauungstraktus. In Groedels Lehrb. u. Atlas der Röntgendiagnostik. München: J. F. Lehmann 1924.

[6]) Anschütz u. Konjetzny: Die Geschwülste des Magens. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. 1921. Lieferung 46. Stuttgart: Ferd. Enke 1921.

langsamer vor sich zu gehen. Geographische und Rasseeigentümlichkeiten mögen bestehen, aber kaum anders wie bei allen Carcinomen. Auch eine Erbanlage, speziell für Magencarcinom, wird behauptet, insofern als die neoplastische Erbanlage und eine konstitutionelle Organminderwertigkeit des Magens zusammentreffend sich vererben können [J. Bauer, B. Aschner[1])]. Die Irritationslehre ist nach Hauser gerade beim Magenkrebs besonders einleuchtend, sie ist Grundlage auch der modernsten Auffassung Konjetznys[2-5]) von der Gastritis als Vorbedingung für die Carcinomentstehung. Bei 90% der Resektionspräparate von Magenkrebs lassen sich gastritische Veränderungen, glanduläre Hyperplasie und atypische Wucherungen des Epithels nachweisen; auch die histologischen Befunde polypöser Schleimhautwucherungen chronischer Gastritis [Nauwerck[6])] und der Polyadenome [Ménétrier[7])] passen hierzu, ebenso heterotrope Epithelwucherungen, Metaplasien des Magenepithels [Hayem[8]), Gosset und Masson[9])], also durchgehend Veränderungen, wie sie nicht beim Ulcus gefunden werden. An versprengte embryonale Zellen [Cohnheim[10])] wird dabei nicht gedacht. So hat die Gastritis atrophicans mit Anadenie als Vorläufer des Carcinoms für das Problem der Carcinomentwicklung gewiß große Bedeutung. Nur kennt die Klinik einen nicht ganz kleinen Prozentsatz von Carcinomen, die mit normaler, ja Hyperacidität verlaufen, und das sind, wie schon beim Ulcus ausgeführt, nicht alles Umwandlungen von Ulcus in Carcinom. Gelegentlich sieht man auch Fälle von beginnendem Magencarcinom mit freier Salzsäure, die erst im späteren Verlauf achylisch werden, bei denen also anscheinend die Gastritis, soweit es sich heute klinisch beurteilen läßt, dem Carcinom folgt. Endlich ist die Krankheit, die regelmäßig mit achylischer Anadenie kombiniert ist, die Anaemia progressiva Biermer sehr selten mit Carcinom vergesellschaftet.

Die Sekretionsverhältnisse liegen in der Mehrzahl der Fälle freilich so, daß subacide Werte bis zur Anacidität in 80% der Fälle bestehen. Die meisten dieser Befunde werden erst bei ausgedehnten Krebsgeschwülsten erhoben, bei den kleinen, durch Pylorusstenosen früh erkennbaren Pylorustumoren werden nach Boas[11]) häufiger positive Salzsäurewerte gefunden. Ob diese An- bezüglich Subacidität immer Gastritisfolge ist, wissen wir nicht, da Achylie überhaupt sehr häufig ist und bei kachektischen, bei chronisch infektiösen Prozessen sich vielleicht auch ohne eigentliche Entzündung einstellen. Es ist gerade beim Carcinom

[1]) Bauer, J. u. B. Aschner: Konstitution und Vererbung bei Ulcus pepticum, ventriculi et duodeni. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 25, S. 1258 u. Nr. 25, S. 1298.

[2]) Konjetzny: Über die Beziehungen der chronischen Gastritis mit ihren Folgezuständen und des chronischen Magenulcus zur Entwicklung des Magenkrebses. Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. 85. 1913.

[3]) Konjetzny: Beziehung der chronischen Gastritis zum Magencarcinom. Verhandl. d. dtsch. Ges. f. Chir. 43. Kongr. 1914.

[4]) Konjetzny: Über die Beziehungen der chronischen Gastritis zum Magenkrebs. Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 20.

[5]) Konjetzny: Der jetzige Stand der Lehre von der Beziehung des Magencarcinoms zum Magengeschwür. Dtsch. med. Wochenschr. 1920.

[6]) Nauwerck: Gastritis ulcerosa chronica. Münch. med. Wochenschr. 1897, S. 955 u. 987.

[7]) Ménétrier: Des polyadenomes gastriques et de leur rapports avec le cancer de l'estomac. Arch. de physiol. norm. et path. Bd. 1, Sér. 5. 1888.

[8]) Hayem: Les polyadenomes gastriques. Presse méd. Bd. 2, S. 53. 1897.

[9]) Gosset et Masson: Cancer intestinal de l'estomac. Presse méd. 1912.

[10]) Cohnheim: Allgemeine Pathologie. Berlin 1877.

[11]) Boas, J.: Beiträge zur Diagnostik der Magenkrankheiten. Dtsch. med. Wochenschr. 1892, Nr. 17, S. 370.

nichts Seltenes, daß die Salzsäure im ausgeheberten Inhalt vermißt wird, im ausgewaschenen Magen dagegen sich findet. Man hat die Bindung der freien Säure durch Zerfallsprodukte der Krebsgeschwülste hierfür und für das starke Säuredefizit [v. Noorden und Honigmann[1])] verantwortlich gemacht. Auch Katsch und Kalk[2]) bestätigen das hohe HCl-Defizit, die Gesamtchlorwerte fanden sie eher niedrig. Wahrscheinlich sind es chlorfreie organische Säuren, welche die Titrationszahlen des Phenolphthalein, nicht aber die des Dimethylamidoazobenzol in die Höhe treiben, vermutlich spielt auch da die Milchsäure eine Rolle [Kalk und Kugelmann[3])]. Die Milchsäure, von Boas[4-6]) 1892 als Zeichen des Magencarcinoms aufgestellt, wurde bald auch in solchen Fällen gefunden, bei denen Stagnation und Anacidität bestand ohne ein Carcinom, und doch ist die Lehre, daß die Milchsäurebacillenentwicklung unter diesen Bedingungen vor sich gehe und diese die Milchsäure produzierten, der Revision bedürftig. War doch schon immer aufgefallen, daß Fälle nichtstenosierender Magencarcinome häufig Milchsäure im Mageninhalt auffinden ließen. O. Warburgs[7-12]) bedeutende Forschungen, die in der Geschwulstlehre ausführlicher gewürdigt sind, haben erwiesen, daß Milchsäure aus Traubenzucker im Carcinomgewebe als Produkt anoxybiotischer Spaltung frei wird, diese Milchsäuregärung aus Traubenzucker läßt als spezifische Eigenschaft des Krebses den Milchsäurebefund im Mageninhalt von neuem als sehr wichtig erscheinen. Eine Milchsäurevermehrung im Blute des Carcinomkranken scheint nur aufzutreten, wenn gleichzeitig stärkere Leberschädigungen bestehen [Schumacher[13])].

Die zahlreichen Proben, die sonst im Magensaft zur Diagnose des Carcinoms empfohlen wurden, haben für die Physiologie untergeordnete Bedeutung. Am interessantesten ist noch die Tryptophanreaktion von Neubauer und H. Fischer[14]), nach der proteolytische Fermente im Carcinom die Spaltung zu Polypeptiden und

---

[1]) v. Noorden u. Honigmann: Über das Verhalten der Salzsäure bei carcinomatösen Mägen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 13. 1887.

[2]) Katsch, G. u. H. Kalk: Zit. auf S. 1172.

[3]) Kalk u. Kugelmann: Zit. auf S. 1172.

[4]) Boas, J.: Eine neue Methode der qualitativen und quantitativen Milchsäurebestimmung im Mageninhalt. Dtsch. med. Wochenschr. 1893, Nr. 39, S. 940.

[5]) Boas, J.: Über das Vorkommen und die diagnostische Bedeutung der Milchsäure im Mageninhalt. Münch. med. Wochenschr. 1893, Nr. 43, S. 805.

[6]) Boas, J.: Über das Vorkommen von Milchsäure in gesunden und kranken Mägen nebst Bemerkungen zur Klinik des Magencarcinoms. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 25, S. 285. 1894.

[7]) Warburg, O. u. S. Minami: Versuche am überlebenden Carcinomgewebe. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 17, S. 776.

[8]) Warburg, O., Negelein u. R. Posener: Versuche am überlebenden Carcinomgewebe. Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 24, S. 1062.

[9]) Warburg, O.: Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle. Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 12, S. 534.

[10]) Warburg, O.: Über den Stoffwechsel menschlicher Tumorzellen. Klin. Wochenschr. 1925, H. 50, S. 2396.

[11]) Warburg, O., Wind u. Negelein: Über den Stoffwechsel von Tumorzellen im Körper. Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 19, S. 829.

[12]) Warburg, O.: Über den heutigen Stand des Carcinomproblems. Ref. a. d. 6. Tag. d. Ges. f. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankh. Berlin 1926.

[13]) Schumacher, Herta: Untersuchungen über den Milchsäuregehalt des Blutes bei Carcinomkranken. Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 12, S. 497.

[14]) Neubauer u. H. Fischer: Über das Vorkommen eines peptidspaltenden Fermentes im carcinomatösen Mageninhalt und seine diagnostische Bedeutung. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 97, S. 499. 1909.

Aminosäuren vornehmen sollten, während ja die Pepsinsalzsäurespaltung bei den Albumosen halt macht. Da aber duodenaler Rückfluß nie auszuschließen ist und das tryptische Ferment ebenfalls das Dipeptid Glycytryptophan spalten kann, ist die Probe praktisch nicht zu gebrauchen.

Eine Fülle sog. biologischer Proben spezifischer und unspezifischer Art im Blut wurden für die Carcinomdiagnostik angegeben; eine Zusammenstellung findet sich bei v. Bergmann im Handbuch von v. Bergmann-Staehelin S. 877ff. (s. dort). Ähnliche Proben sind auch im Harn empfohlen.

Je nach dem Sitz des Tumors treten die bekannten Funktionsstörungen der Pylorusstenose auf, oft schon ganz früh bei ganz kleinen Scirrhen, oder die Funktion bleibt intakt. Endlich kann gerade durch die Schrumpfung des Carcinoms der Pylorus als infiltrierter Kanal ständig offen bleiben: Pylorusinsuffizienz. Der Magen ist in toto geschrumpft zu einem kleinen Gebilde, das Sturzentleerung zeigt (Mikrogastrie). Auch der Mageneingang kann in solchen Fällen nicht nur nicht stenosiert sein, sondern auch die Kardia kann ständig offen stehen, so daß die Luftblase im Fornix fehlt und sofort bei jedem Bissen die mitgeschluckte Luft wieder hinaufkommt.

Das Carcinom des Duodenums ist im Gegensatz zum Ulcus eine enorme Seltenheit, wenn man absieht von den Tumoren, die den Pylorus weiterwachsend überschreiten, sowie den Carcinomen der Papilla Vateri, welche Sphincter-carcinome der Gallenwege sind. Ist die Gastritis wirklich der Wegbereiter des Carcinoms, müßte sie im Duodenum fehlen, während jene Gastritis, die das Ulcus hervorruft, gleich häufig im Magen wie im Duodenum sein müßte; hier liegt eine Schwierigkeit für Konjetznys Thesen.

In bezug auf die allgemeine Funktionsstörung beim Carcinom sind neben den humoralen Abweichungen, die sich unspezifisch, aber nicht ausnahmslos einstellen (namentlich die Senkungsgeschwindigkeit der Roten und die Ausflockbarkeit der Serumeiweißkörper), wichtig die Kachexie, manchmal mehr zur Austrocknung [mumifizierende Form nach R. Schmidt[1])], manchmal mehr zum aufgeschwemmten ödematösen Typ führend. Interessant sind jene Formen, die besonders als anämischer Typus imponieren und sich im Blutbilde der Perniciosa nähern, oder jene, bei denen toxische Temperaturen oder toxische Schweiße im Vordergrunde stehen. Einzelne matter erscheinende, dickere schwarze Haare an den Schläfen, die Schridde[2]) als für Carcinom charakteristisch beschrieb, scheinen kein charakteristischer Befund.

Die Motilität, soweit sie nicht unmittelbar durch den Tumor verändert wird (s. oben), scheint nach Goetze[3]) sich durch eine Schwächung im motorischen Effekt der glatten Muskulatur überhaupt zu äußern. Bei seiner Ausgleichslagerung (geringe Beckenhochlagerung) entleert sich der Carcinommagen langsamer als der normale, auch wenn der Pylorus nicht mit befallen ist.

Im Stuhl sind okkulte Blutungen fast regelmäßig nachweisbar, je nach den Autoren in 88—100%. Zu Beginn des Carcinoms besteht oft eine Obstipationsperiode, deren Ursache noch nicht geklärt ist. Später sind Funktionsstörungen des Darms häufig, wie bei jeder Achylie. Daß die Röntgenuntersuchung neben den vorwiegend morphologischen Aufschlüssen auch die Erkenntnis der motorischen Funktionsstörungen vertieft, ist einleuchtend.

[1]) Schmidt, R.: Interne Klinik der bösartigen Neubildungen der Bauchorgane. Berlin u. Wien 1911.

[2]) Schridde, A.: Krebshaare. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 45, S. 1565.

[3]) Goetze, O.: Diskussionsbemerkung zum Vortrag 5 bis 12. Verhandl. d. dtsch. Röntgen-Ges. Bd. 11.

Vom Verlauf ist physiologisch die Metastasierung als Verschleppung durch den Ductus thoracicus wichtig, so daß die erste Drüsenmetastase supraclaviculär links auftreten kann, worauf Virchow aufmerksam gemacht hat. Die Carcinommetastasen in der Leber führen in der Mehrzahl der Fälle durchaus nicht zum Ikterus. Am merkwürdigsten ist, daß beide Ovarien gleichzeitig gerade beim Magencarcinom von Metastasen befallen werden können. Hier spielen, auch in dem Nachweis, daß nicht jede verschleppte Carcinomzelle zur Metastase führt [M. B. Schmidt[1])] und daß kleine Metastasen zurückgehen können, ja ein Magencarcinom ganz selten einmal spontan heilen soll [Konjetzny[2])], interessanteste immunbiologische Prozesse hinein, deren Erschließung sich noch in den ersten Anfängen befindet.

Die Heilung des Carcinoms liegt vorläufig nur auf chirurgischem Wege, doch wirft der fast immer nur passagäre Erfolg der Behandlung mit Gammastrahlen (Röntgentiefentherapie und Radiumbehandlung) wesentliche pathologisch-physiologische Probleme auf. Ja selbst von der Sonnenbestrahlung werden zeitliche Erfolge behauptet [William Becker[3])]. Auch beim Arsen und Jod denkt man an spezifische Wirkung, nicht anders wie bei einer Fülle ganz problematischer Krebsheilmittel. R. Stephan[4]) glaubt, daß die Steigerung der Tätigkeit des reticulo-endothelialen Systems eine erhöhte Reaktionsfähigkeit gegenüber der Carcinominvasion veranlaßt, sie werde durch die Atrophie der Nebennierenrinde (Zona glomerulosa), die er beim kachektischen Carcinomkranken atrophisch findet und mit Abwehrvorgängen in Zusammenhang bringt, gesteigert, weshalb er die Reduktion der Rinde durch Entfernung einer Nebenniere beim inoperablen Carcinom befürwortet. Nur ausgedehntes Tatsachenmaterial vermöchte solchen und ähnlichen gedankenreichen Kombinationen eine Basis zu geben, wie sie verlangt werden muß, ehe man ihnen allgemeinere Beachtung schenken kann.

6. Seltene Magen-Duodenalkrankheiten. Diese haben nicht nur für den Praktiker untergeordnete Bedeutung und erhöhte Gefahr der Fehldiagnose, sondern sind großenteils auch vom Standpunkt der pathologischen Physiologie von unwesentlicher Bedeutung. Bei den Fällen der *verschiedenen Sarkome* bleibt häufiger die Produktionsfähigkeit von Salzsäure erhalten, sie zeigen auch einmal als Folgeerscheinung der Stagnation und der Achylie Milchsäure; als Kundratsches Lymphosarkom — eine besondere Gruppe — nehmen sie das Interesse mehr des pathologischen Anatomen in Anspruch. Häufig gehen sie mit Milzvergrößerung und Schwellung der Follikel am Zungengrunde einher. Auch als Teil generalisierter Lymphomatose kommen Geschwülste vor, gehören als solche den aleukämischen Lymphomatosen bzw. Lymphosarkomatosen an. In ihrem Verlauf weichen sie von dem maligner Tumoren im engeren Sinne ab. *Die gutartigen Magentumoren*, teils Schleimhautgeschwülste, Adenome auf chronisch entzündlicher Basis erwachsen, mit und ohne Polyposis, haben ähnliche Beziehungen zur Carcinomentstehung wie die chronische Gastritis. Das Magenmyom, die Fibrome und die noch selteneren Neurofibrome, Lipome, Lymphangiome usw. können alle einmal zu Funktionsstörungen führen, bald

[1]) Schmidt, M. B.: Über Krebszellenembolie in den Lungenarterien. Naturf.- u. Ärzteversamml. 2. Tl., 2. Hälfte, S. 11. Braunschweig 1897.

[2]) Konjetzny: Spontanheilung beim Carcinom, insbesondere beim Magencarcinom. Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 11, S. 292.

[3]) Becker, William: Therapie des Carcinoms mit Hilfe von Sonnenstrahlen. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 21, S. 253. 1924.

[4]) Stephan, R.: Die operative Reduktion des Nebennierengewebes in der Behandlung des inoperablen Carcinoms. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 195, S. 170. 1926.

sekretorischer Art über eine Gastritis, namentlich aber motorischer Art, wenn der Pylorus stenosiert wird. Invagination eines gestielten Polypen in die Pylorusöffnung hinein kann foudroyante Erscheinungen hervorrufen. Ein großer, namentlich gestielter Tumor kann auch in der Magenmitte durch plötzliche Verlagerung akutesten Verschluß des Magenlumens erzeugen. Eine gestielte, vorwiegend exogastrisch sich entwickelnde Magengeschwulst kann schließlich in der Bauchhöhle mechanische Hindernisse bieten, die bis zum Ileus hin führen.

Von der *Magensyphilis* wurde schon oben erwähnt, daß ihre verschiedenen lokalen Manifestationen Gastritis, namentlich aber Ulcerationen hervorrufen, die fast regelmäßig im Gegensatz zum Ulcus simplex mit Achylie verknüpft sind. Auch kann ein partieller oder totaler Verschluß des Magenausgangs herbeigeführt werden, selbst durch retroperitoneale gummöse Drüsenpakete. Auch ein luetischer Sanduhrmagen und eine totale Magenschrumpfung mit Pylorusinsuffizienz kommt vor. Die Einteilung Hayems[1]) der ulcerativen Form (Fournier[2]), der pseudocarcinomatösen Form und der gastritischen Form oder auch der syphilitischen Magengeschwülste und syphilitischen Pylorusstenosen[3–6]) (Einhorn) deutet auch pathologisch-physiologisch das Notwendige an.

Die Magentuberkulose ist im Vergleich zur Verbreitung der Tuberkulose überhaupt ungeheuer selten, es besteht eine auffallende Resistenz gerade des Magens, die immunbiologisch mehr umschrieben als erklärt wird, aber ein absoluter Gewebsschutz liegt auch für den Magen nicht vor. Auch hier wieder wird die Funktion unter dem Gesichtspunkt [Poncet-Leriche[7])] durch die Einteilung in ulcerös, hypertrophisch, tumorbildend und sklerotisch umschrieben, so daß auch die Störungen der Pylorusstenose sich finden können.

Die Magenaktinomykose, viel seltener als die der Ileocöcalgegend, beruht wohl auf unmittelbarem Eindringen des Strahlenpilzes in die Magenschleimhaut beim Verschlucken (Ährenkauen), aber offenbar können alle Schichten durchdrungen werden. Es kann auch zu extragastraler Entwicklung kommen, wobei der Magen im wesentlichen intakt bleibt. Auch am Duodenum kommt Aktinomykose vor. Andere Fadenpilzerkrankungen spielen eine noch untergeordnetere Rolle.

Unter den *Zirkulationsstörungen des Magens* soll die Arteriosklerose der Magenarterien Angina-pectoris-ähnliche Zustände im Epigastrium hervorbringen. Häufiger sind dies freilich atypische Irradiationen vom Herzen aus (Coronargefäße). Als Folge der Arteriosklerose kommen ferner auch atypische Schmerzen auf der Höhe der Verdauungsleistung des Magens und Blutungen vor. Der pathologischen Physiologie des Magens bieten sich deshalb kaum Probleme, weil schon die Diagnose am Lebenden häufig eine Fehldiagnose ist.

---

[1]) Hayem: De la syphilis stomacale. Presse méd. 1905, Nr. 14.

[2]) Fournier: Magensyphilis. Comm. faite a l'academie de méd. 18. Januar 1898.

[3]) Einhorn: Bericht über einen neuen Fall von syphilitischer Magengeschwulst. Münch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 48, S. 2095.

[4]) Einhorn: Über Syphilis des Magens. Dermatol. Zeitschr. Bd. 7, S. 450. 1900; Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 6, S. 150. 1900.

[5]) Einhorn: Weitere Bemerkungen zur Magensyphilis; Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 21, S. 250. 1915.

[6]) Einhorn: Diseases of the stomach. 6. Aufl. Neuyork 1917.

[7]) Poncet et Leriche: Tuberculose inflammatoire de l'estomac, tumeurs et stenoses pyloriques d'origine tuberculeuse. Gaz. des hôp. civ. et milit. Paris 1908; Lyon méd. 1908.

Die Fremdkörper des Magens können schwere motorische Insuffizienz, Erbrechen mit und ohne Blut, ein akutes, schweres Bild wie bei einer Magenperforation bieten, oft durch spastische Einklemmung in den Pylorusring bedingt. Aber es können selbst große Gegenstände symptomlos den Magen auf natürlichem Wege verlassen und Nadeln die Magenwand spurlos passieren. Eine Geisteskranke verschluckte an 1400 Nadeln, so daß die Muskulatur mit Nadeln gespickt war und solche aus Bauchhaut, Blase, Scheide und Extremitäten herauskamen; der Magen-Darmkanal selbst war von Nadeln frei (Silzy). Selbst Spulwürmer und Fremdkörper, die der Chirurg in der peritonealen Höhle zurückgelassen hat, können in das Magenlumen gelangen. Gallensteine dorthin perforieren oder nach Perforation ins Duodenum, in den Magen rücktransportiert werden. Sie alle geben gelegentlich zu erheblichen Funktionsstörungen Anlaß.

Die interessantesten Fremdkörper sind für den Menschen die *Schellack*- und Harzsteine, wenn alkoholische Politur um des Lösungsmittels willen getrunken wurde. Für Mensch und Tier die sog. *Bezoare*, benannt nach der Bezoarziege, die, dem Steinbock ähnlich, im Taurusgebirge lebt und durch das Lecken an ihrem Fell allmählich große Mengen von Haaren in den Magen bringt, die, an der Schleimhaut klebend, vom Expulsionsmotor nicht erfaßt werden können und sich zusammenballen. Sie sind bei den Kühen besonders häufig, kommen aber auch beim Menschen vor (Gewohnheit, an den Zöpfen zu kauen). Ferner sind auch Hunde- und Pferdehaare beim Menschen als Bezoare ermittelt, offenbar infolge jahrzehntelangem gelegentlichem Verschlucken solcher Haare beim Umgang mit Tieren. Phytobezoare aus Cellulosefasern, Schwarzwurzeln kommen als Raritäten vor. Sie alle können als Fremdkörper zu riesigen Kugeln anwachsen und schwere Funktionsstörungen des Magens bedingen, gelegentlich in akuten Attacken.

Abb. 218. Duodenaldivertikel — keine Ulcusnische — mit Dreischichtung des Inhalts (Barium, Sekret, Luftblase) mit typischem Sitz am medialen Rande des absteigenden Duodenalschenkels. Klinische Diagnose: Pankreatitis. (Gez. Momentaufnahme $^2/_3$ der Originalgröße. Nach Berg.)

Divertikel des Magenduodenums. Wie überall am Verdauungsrohr kommen auch am Magenduodenum Divertikel vor, von denen gerade die Duodenaldivertikel besondere Bedeutung haben. Sie finden sich am häufigsten in der Nähe der Papilla Vateri und können dort durch Druck auf die Ausführungsgänge Funktionsstörungen der Gallenentleerung und der Entleerung von Pankreassaft hervorrufen mit daraus folgenden klinischen Symptomen und Krankheitsbildern. Oft genug freilich verlaufen sie und noch häufiger die Divertikel an anderen Stellen völlig symptomlos.

Man kann wie bei allen Divertikeln pathogenetisch Pulsion und Traktion unterscheiden, kongenitale Formen, wie etwa das tiefer am Dünndarm sitzende Meckelsche Divertikel, das einen Rest des Ductus omphalomesentericus darstellt, von erworbenen Formen trennen, kann die Taschenbildungen im Duodenum von einer Ulcusstenose, wie sie Hart beschrieben hat, von den eigentlichen Divertikeln trennen.

Die klinisch wichtigsten sind nach der anatomischen Definition falsche Divertikel, hernienartige Ausstülpungen der Schleimhautschichten durch muskuläre Wandlücken hindurch, kongenital dabei ist nur die schwache Stelle in der Muskulatur im Sinne einer Disposition, während sie selbst im Leben erworben werden, weshalb sie bei kleinen Kindern kaum sich finden. Während am Magen oft nahe der Kardia pflaumengroße Divertikel sich finden,

erreichen sie am Duodenum meist nur Bohnen- bis Walnußgröße nach einem „prädivertikulären Stadium“ (analog wie die multiplen Divertikel des Kolon). Am Duodenum in der Einzahl oder mehr vereinzelt vorkommend, finden sich doch häufig dann auch am übrigen Verdauungsrohr Divertikelbildungen. Schon bei offener Bauchhöhle für den Chirurgen schwer zu finden, sind sie der internen Diagnostik nur durch den Röntgenbefund und auch durch ihn durchaus nicht immer zugänglich, während die erwähnten Komplikationen höchstens einmal zum Verdacht führen könnten.

Ein Bild mag den oft ganz einwandfreien Röntgenbefund illustrieren (Abb. 218), während für weitere Einzelheiten auf die Darstellung von H. H. Berg im Handbuch von v. Bergmann-Staehelin, III. Band, 1. Teil, hingewiesen sei, in dem sich die Literatur findet.

Die Motilität und Sekretion des operierten Magens[1]).

Von

Otto Goetze

Frankfurt a. M.

Mit 39 Abbildungen.

Zusammenfassende Darstellungen.

v. Bergmann: Erkrankungen des Magens. Handbuch der Inneren Medizin von v. Bergmann und Staehelin, Berlin: Julius Springer 1926. — Enderlen, Freudenberg und v. Redwitz: Experimentelle Untersuchungen über die Änderung der Verdauung nach Magen-Darmoperationen. Zeitschr. f. exp. Med. Bd. 32, S. 41. 1923. — Goetze: Der operativ veränderte Magendarmtraktus. Groedels Lehrbuch der Röntgenologie. Lehmann 1924. — v. Haberer und Zweig: Referate, Nachkrankheiten nach Magenoperationen. Tagung für Verdau.- u. Stoffw.-Krankheiten 1924. — Katsch: Erkrankungen des Magens. Handbuch d. Inneren Medizin von v. Bergmann und Staehelin. Berlin: Julius Springer 1926. — H. Smidt: Wirkung der operativ gesetzten Veränderungen am Magen. Chirurgie des Magens, S. 463, von Guleke, Nieden und Smidt in Kirschner und Nordmann: Die Chirurgie. Urban & Schwarzenberg 1926.

Einleitung.

Die Lehre von der Motilität und Sekretion des operierten Magens hat verschiedenartige Ziele: Sie soll uns objektive Merkmale zur Beurteilung der fortschreitenden oder ausbleibenden Heilung operierter Magenkrankheiten an die Hand geben. Sie soll uns die Grundlage für eine rationell geleitete Ernährung zur Unterstützung des operativen Heilverfahrens und für die Verhütung von Krankheitsrückfällen abgeben. Sie soll weiterhin mit ihren Resultaten den Ausbau der Operationsmethodik fördern. Neben diesen direkten praktischen Zielen ist sie durch die Vielgestaltigkeit der operativen Eingriffe am menschlichen Magen berufen, auch der Physiologie und Pathologie wichtige eigene Fragestellungen und Antworten zu liefern. Der vorliegende Lehrbuchabschnitt beschäftigt sich dementsprechend mit denjenigen chirurgischen Operationen, deren Ziel die operative Heilung kranker Mägen ist. Wir übergehen nicht die am Tiermagen zu studierenden ähnlichen und kombinierten Operationen, die dem gleichen therapeutischen Ziele dienen. Die rein physiologischen Eingriffe dagegen, die am Tier zur Klärung naturwissenschaftlicher Fragen ausgeführt werden, sind in anderen Kapiteln berücksichtigt worden.

Im konkreten Einzelfall des operativ veränderten Magens stoßen wir sowohl bei der röntgenologischen Motilitätsprüfung wie auch bei unseren chemischen Untersuchungen des Mageninhaltes auf größere Schwierigkeiten als sonst. Man kann derartige Studien nicht einmal beginnen, wenn man nicht die entsprechende Methodik am gesunden Magen und am kranken, noch nicht operierten Magen

[1]) Aus der Chirurgischen Univ.-Klinik Frankfurt a. M.

gut kennt. Wenn es schon schwierig ist, den Begriff der normalen Form, der normalen Bewegungen und der normalen Sekretion des menschlichen Magens mit scharf abgegrenzten Vorstellungen zu erfüllen, so wächst diese Unsicherheit noch beträchtlich, wenn man einen operierten Magen, dessen Form und Funktion eigenen Gesetzen unterliegt, als „normal" ansprechen will.

Es ist klar, daß wir krankhafte Zustände eines operierten Magens nur dann zutreffend charakterisieren können, wenn wir uns zuvor genau über diejenigen Veränderungen orientiert haben, die der operative Eingriff als solcher verursacht, mit anderen Worten, wenn wir „die normale Physiologie des operativ veränderten Magens" kennengelernt haben. A priori sollte man glauben, daß dazu nur Operationen am gesunden tierischen Magen als Ausgangsmaterial in Frage kämen. Denn ein beschwerdefrei geheilter operierter menschlicher Magen ist doch zuvor krankhaft verändert gewesen. Die Erfahrung hat jedoch gezeigt, daß eine vollkommene Übereinstimmung zwischen diesen früher kranken, nach der Operation gesunden Mägen und den an normalen Mägen ausgeführten Operationen besteht. Wir sind also für die Beantwortung unserer ersten Frage nach den reinen Wirkungen der Operationen nicht nur auf das Tierexperiment angewiesen, wir erheben nicht nur bestätigende Befunde an vereinzelten Patienten, die infolge Fehldiagnose am gesunden oder doch befundlosen Magen operiert worden waren, sondern wir können darüber hinaus die große Menge der durch Operation von einer Magenkrankheit beschwerdefrei Geheilten ausnutzen.

Verschiedene Krankheiten ergeben auch bei prinzipiell gleicher Operation oft verschiedene Resultate für die spätere Form und Funktion. Wir müssen bei ein und derselben Operationsart Unterschiede machen, je nachdem, ob der Eingriff an einem lokal erkrankten (Ulcus oder Carcinom) oder diffus in seiner Muskulatur (Ptose, Hypotonie) oder seinem Nervenapparat (Tabes) veränderten Magen vorgenommen wurde.

Wie schon gesagt, wählen wir als Ausgangspunkt den gesunden Tiermagen und den präoperativ möglichst wenig von der normalen Form und Funktion abweichenden menschlichen Magen. Derartige Menschenmägen finden wir in genügender Menge unter unseren Ulcuskranken, die überdies wegen ihrer großen Gesamtzahl und ihrer oft über lange Jahre oder gar Jahrzehnte sich erstreckenden quälenden Beschwerden die wichtigste Gruppe unserer Magenpatienten repräsentiert. Da außerdem alle wesentlichen Operationstypen am Ulcusmagen zur Ausführung kommen, und fast alle wichtigen Probleme vom Wesen des normalen und kranken Magens überhaupt mit der noch immer ungeklärten Ulcusfrage in Verbindungen stehen, so dürfen sich unsere Hauptausführungen auf den Ulcusmagen und seine Operationen beschränken. Alles übrige ist kaum Problem und beantwortet sich alsdann für die Zwecke dieses Handbuches in genügendem Umfange von selbst.

Einige Vorbemerkungen über die Entwicklung der hauptsächlichsten Operationsprinzipien schicke ich voraus.

I. Der normale operierte Magen.

A. Allgemeiner Teil.

1. Prinzipien der Magenoperation.

Die Gastroenterostomie ist der einfachste größere Eingriff in die krankhafte Muskelmechanik des Magens; sie wurde im Jahre 1881 von Wölfler[1]) zur Umgehung des carcinomatös stenosierten Magenpförtners ersonnen; ihre vielfachen Modifikationen betreffen die Gefahr des Circulus vitiosus und später die Ausschaltung (Blockade) des Pylorus. Die

[1]) Wölfler: Zentralbl. f. Chir. 1881.

Resektionsverfahren[1]) wurden ebenfalls am Carcinommagen seit der gleichen Zeit ausgebildet und erst viel später mit ihren dort gewöhnten Handgriffen und Vorstellungen, mehr oder weniger berechtigt, auf den Ulcusmagen übertragen. Die Resektionsschnitte bevorzugten den queren Verlauf in der Richtung der Ringmuskulatur und richteten sich mit ihrer Lage nur nach der Ausdehnung des offenbar Kranken. Die verschieden benannten Resektionstypen waren durch die Eigenart des *Anastomosierungsverfahrens* charakterisiert (Vereinigung des Magenstumpfes mit dem des Duodenums = *Billroth I*; Vereinigung mit dem oberen Jejunum nach Blindverschluß des Duodenums = *Billroth II*; diese Anastomosierung konnte vor oder hinter dem Kolon erfolgen usw.). Seit der Anwendung dieser Verfahren am Ulcusmagen mit der Fülle seiner Probleme sind die Methoden nicht mehr durch die alte Namengebung genügend gekennzeichnet. Man muß sich klar sein, daß es heute ebensosehr auf *die Lage und den Verlauf der Resektionsschnitte*, wie auf die besondere Art der Anastomosen ankommt. Beides muß zu einer vollständigen Benennung einer angewandten Methode bekannt sein. So entwickelten sich die Ulcusresektionen von der Excision in der Richtung auf die totale Exstirpation des Magens unter Benutzung querer Schnitte anfangs wie die Carcinomoperation, bis neue Leitgedanken sich vordrängten, z. B. weitgehende Erhaltung nicht erkrankter Magenabschnitte (treppenförmige Resektion nach Schmieden[2]); Einschränkung der Säureproduktion durch Beseitigung des „Säureweckers" (Antrumresektion nach Kelling[3]), Schur und Paschke[4]) oder durch Verkleinerung der sezernierenden Fläche (subtotale Resektion nach Schnitzler[5]) und Finsterer[6]); Auffassung der Pars pylorica und des Bulbus duodeni als phylogenetisch einheitliches Organ mit diffuser Neigung zu chronischer Infektion (stets Resektion dieses gesamten Kaumagengebietes bei allen Lokalisationen des Magen-Duodenalulcus nach Goetze[7]); Bestrebungen nach dynamisch günstiger Anastomosenform [Perthes[8]), Goetze[9])]; Vorkommen der chronischen Gastritis pylorica als regelmäßige Begleiterkrankung des Ulcus (Resektion des ganzen Antrums, Konjetzny[10]); Verhütung postoperativer Komplikationen, z. B. des Ulcus pepticum jejuni (Bevorzugung des Billroth I, nach Haberer[11]), oder sonstiger typischer Rezidive (radikale Resektionen). Es muß demnach das Ziel der Magenresektionen bleiben, unter möglichst weitgehender Erhaltung der Funktion des Organes die Krankheit dauernd, d. h. mit möglichst großer Garantie der Rezidivfreiheit zu beseitigen. Solange wir eine wirkliche, kausale Therapie nicht kennen, müssen die auf verschiedenen operativen Wegen mit Hilfe der klinischen und der röntgenologischen Nachuntersuchung gewonnenen praktischen Resultate helfen, die „Causa" zu finden.

2. Die Form des normalen operierten Magens.

Ohne ein klares Verständnis der Form können auch die Bewegungen des Magens nicht begriffen werden. Scheinbar bedeutet die Form am operierten Magen nicht viel, wenn nur die Funktion ausreicht. Die Form ist aber stets die Materie der Funktion; und der manchmal undurchsichtige Zusammenhang muß entschleiert werden, wenn wir bewußt auch unter schwierigen Bedingungen das Ziel der bestmöglichen Funktion erreichen wollen. Zum Studium der Form und der Motilität des Magens ist die Röntgendurchleuchtung, verbunden mit der Röntgenphotographie, eine so hervorragende Methode, daß die hier folgenden Darlegungen auf ihr allein sich gründen. Wenige Parallelversuche am Tier ergaben alsbald die völlige prinzipielle Kongruenz, so daß wir für diese Fragen getrost auf das Tierexperiment weitgehend verzichten können.

[1]) Billroth: Wien. med. Wochenschr. 1881.

[2]) Schmieden: Zentralbl. f. Chir. 1921. Nr. 42 und Diskussion zu v. Bergmann u. Goetze: Referate: Die Funktion des operierten Magens im Röntgenbild. Röntgenkongreß 1922.

[3]) Kelling: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 28, 1921 und Arch. f. klin. Chir. Bd. 117, 1921 und Arch. f. klin. Chir. Bd. 109.

[4]) Schur u. Plaschke: Mitt. a. d Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 28. 1922.

[5]) Schnitzler: Med. Klinik. 1914 u. 1921.

[6]) Finsterer: Therap. Halbmonatsh. 1920.

[7]) Goetze: in Groedel: Röntgendiagnostik. München: Lehmann 1924, S. 758.

[8]) Perthes: Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 129, 1919 und Arch. f. klin. Chir. Bd. 105. 1914.

[9]) Goetze: Chir. Kongreß 1920.

[10]) Konjetzny: Arch. f. klin. Chir. Bd. 129.

[11]) v. Haberer: Arch. f. klin. Chir. Bd. 114. 1921; Bd. 117. 1921 und Bd. 119. 1922.

Wenn man sich an einem präoperativen Magenröntgenbild einen Resektionsplan entwirft, d. h. das zu resezierende Stück durch Zeichnung abtrennt, so wird man sich anfangs über die anscheinend ganz unberechenbaren postoperativ sich ergebenden Röntgenbilder wundern. Und dennoch bleibt der Satz gültig: „Die Form des resezierten Magens ist ceteris paribus gleich der Differenz zwischen dem präoperativen Röntgenbild und dem Resektionsstück (Subtraktion eines Teiles vom Ganzen)." Diese einfache und einleuchtende Tatsache wird jedoch vielfach durch andere, im Wesen des operativen Eingriffs liegende Faktoren, z. B. die abnorme Retentionskraft, verwischt und überlagert. Gerade das Studium der postoperativen Magenform und -funktion zwingt uns dazu, die einzelnen formgebenden Faktoren näher klarzulegen.

Die Form ist etwas Lebendiges. Fehlt am Leichenmagen, und sei er unmittelbar nach dem Tode entnommen, die Komponente des Muskellebens, so ist er bereits „deform". Die normale „Grundform" des Magens, wie wir sie z. B.

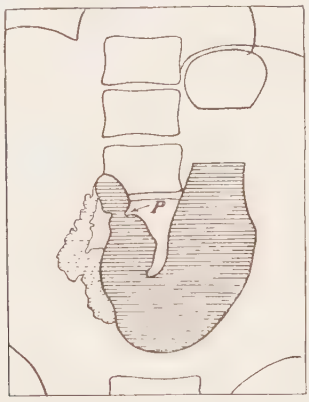


Abb. 219. Leicht hypotonischer Magen, an sich normal, bei zarter Ulcusnarbe am Bulbus duodeni; stehend, dorsoventral; Motilität normal. (Nach Goetze.)

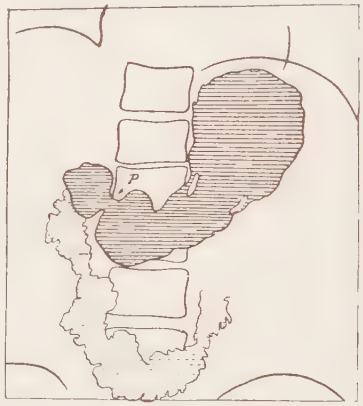


Abb. 220. Derselbe Magen wie Abb. 219 unmittelbar danach in „Nivellierlage", ventrodorsal. Typische „Grundform". (Nach Goetze.)

am Röntgenbild des stehenden Patienten sehen, ist das Produkt aus der „Eigenform" des Magens und aus andern, zwar regelmäßigen, aber nicht organeigenen formbildenden Kräften, z. B. Zug und Druck des Mageninhaltes und seiner Umgebung. Man kann am Lebenden diese die Eigenform des Magens störenden, nicht organeigenen Faktoren weitgehend durch die sog. „Nivellierlage" (Rückenlage mit etwa 30 Grad Erhöhung des Kopfendes), bei der der Megen horizontal liegt und demnach in allen seinen Teilen gleichmäßigen Innendruck erleidet, ausschalten. Unter solchen Bedingungen überrascht uns die große prinzipielle Übereinstimmung der lebendigen Eigenform des Magens, die Retortenform, mit den Aschoffschen[1]), unmittelbar nach dem Tode gewonnenen Leichenmägen (Abb. 219 und 220). Für genaue Formstudien ergibt sich hieraus eigentlich die Forderung, die prä- und postoperative Magenform nur in Nivellierlage zu vergleichen, doch wird es für den Erfahrenen keine Schwierigkeiten bieten, auch bei der Untersuchung im Stehen den Einfluß der nun dazu sich addierenden Druckkomponente rasch einzukalkulieren[2]).

[1]) Aschoff: Engpaß des Magens. Jena: Fischer 1918.
[2]) Goetze im Lehrbuch der Röntgendiagnostik von Groedel. S. 759.

Keine Stelle des Verdauungsrohres ist entwicklungsmechanisch und in den Phasen der täglichen Magenfüllung in so hohem Grade vom Druck des Inhaltes geformt wie der Magen.

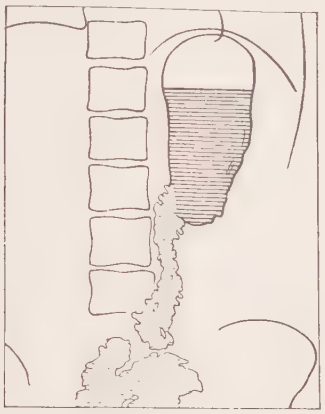


Abb. 221. Mittelgroßer Magenrest nach Resectio Billroth II, schematisch. Gute Auffüllung, leichte Keilform, Schleimhautrelief der großen Kurvatur angedeutet. Mäßig rasche, kontinuierliche, später langsamere, unterbrochene Entleerung, beginnend nach fast vollendeter Füllung, beendigt nach 1—2 Stunden. (Nach Goetze.)

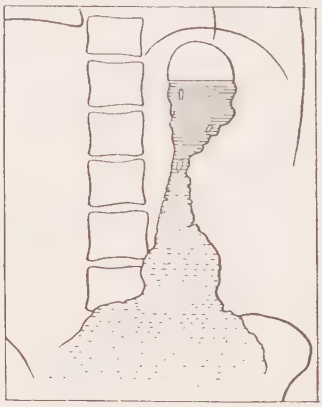


Abb. 222. Der gleiche Magenrest wie bei Abb. 221, bei zu geringer Retentionsfähigkeit; schematisch. „Hungermagen"; ungenügende Entfaltung, verstärktes Schleimhautrelief, rapide Austreibung, beginnend nach den ersten Eßlöffeln; Dilatation des Dünndarmes. (Nach Goetze.)

Voraussetzung dazu ist die Ausbildung eines hoch differenzierten Retentionsorganes, des Pylorus. Fällt er durch Resektion materiell oder durch Gastroenterostomierung funktionell fort, so ändert sich die *Retentionskraft* des Magens und damit Grad und Dauer des Mageninhaltdruckes, schließlich die Form des Magens. So zeigen uns die Abb. 221 bis 223 ein und denselben mittelgroßen Magenrest nach einer Resektion der Pars pylorica. Wenn es uns gelang, die Anastomose zwischen Magenrest und Jejunum so zu gestalten, daß der Mageninhaltsdruck etwa dem des normalen nicht operierten Magens entspricht, so sieht auch die Form der übriggebliebenen Pars cardiaca wie auf dem präoperativen Röntgenbild aus (Abb. 221). Und wie ändert sich die Form bei zu schwach (Abb. 222) oder zu stark (Abb. 223) retinierendem neuen Magenausgang! Sturzentleerung und Hungerform, Stenose und breite Dilatationsform sind die Folgen (näheres im Text zu diesen Abbildungen).

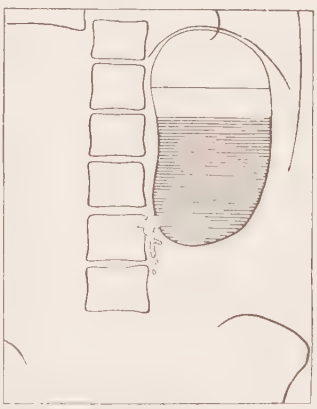


Abb. 223. Der gleiche Magenrest wie bei Abb. 221 bei zu starker Retentionsfähigkeit; schematisch. Sekundäre Dilatation mit mäßiger Sekretschicht. Glatte große Kurvatur ohne Schleimhautrelief, unterbrochene Austreibung, beginnend erst längere Zeit nach vollendeter Auffüllung. (Nach Goetze.)

Bei normaler Retentionskraft der Anastomose zeigt der Resektionsrestmagen nach wie vor auch die normalen Einzelheiten in hohem Grade, z. B. die physiologische Kaskade, falls

nicht operative Nahtspannungen (wie oft beim *Billroth I*) sie zum Verstreichen brachten. Auch das Schleimhautrelief ist teilweise abhängig von der Retentionskraft des neuen Magenausgangs. Bei der Gastroenterostomia posterior beobachten wir auffallend häufig eine sehr wenig hervortretende Veränderung der Form. Das liegt an mechanischen Besonderheiten, die die Retentionsfähigkeit der hinteren Anastomose aufs glücklichste bis fast zur Norm erhöhen (s. S. 1215).

Es gibt noch andere außerhalb des Magens liegende formbildende Faktoren, die jedoch durch die Operation keine wesentliche Änderung erfahren. Es ist dies die hydrostatische Druckdifferenz zwischen Mageninhalt und beweglicher Umgebung, die Tragkraft des Darmkissens usw. Die nie fehlenden postoperativen Adhäsionen sind meist belanglos (vgl. Pathologischer Teil), auch wenn sie gelegentlich den Magen beträchtlich verziehen (z. B. nach Cholecystektomien).

Unter sinngemäßer Anwendung der aufgeführten Grundsätze kann es nicht schwer fallen, auch dann die postoperative Magenform im voraus zu berechnen und dementsprechend die Operation individuell zu gestalten, wenn diese Mägen bereits deform waren. Am leichtesten geschieht das bei der Resektion des *Sanduhrmagens*, gleichviel ob man die Querresektion oder einen Billroth wählt. Bei *Dilatation* infolge von Pylorusstenose wird man konsequent handeln, wenn man (mit oder ohne Resektion) durch eine weite Anastomose am tiefsten Magenpunkt eine geminderte Retentionsfähigkeit erzeugt, und damit eine besonders rasche Entleerung und Herabsetzung des Flüssigkeitsdruckes im Magen. Man kann dadurch die Dilatation des Restes zur Erholung kommen sehen. Bei der *schneckenförmigen Einrollung* des Magens handelt es sich nach Schmieden[1]) um einen meist auf die allernächste Umgebung des Ulcus der kleinen Kurvatur beschränkten Schrumpfungsprozeß, während die anschließenden Wandteile vorn und hinten nur gerafft sind. Schmieden bringt dementsprechend durch seine Schnittführung zielbewußt diese Teile sofort wieder zur Entfaltung und kann alsdann den Magenrest besser im Sinne einer Wiederherstellung möglichst normaler Formgebung verwerten.

Zum Schluß sei nicht vergessen, darauf hinzuweisen, daß allein der Akt der Naht von Magenwunden stets reichlich Wandmaterial verbraucht, relativ am meisten bei den kleinen Excisionen und den Längsnähten (infolgedessen sanduhrförmige Einschnürung), und bei der Queren Resektion.

Aus den vorstehenden Ausführungen ergibt sich bei den präoperativ normal oder abnorm geformten Mägen sowohl für palliative wie radikale Eingriffe ein genügender Anhalt für die planmäßige Anstrebung derjenigen Eigenschaften, die die normale postoperative Magenform auszeichnen sollen.

3. Die Motilität des normalen operierten Magens.

Die modernen, oft sehr eingreifenden Operationen bewirken natürlich auch wesentliche Änderungen der motorischen Kräfte des Magens.

Die Art des *Speiseeintritts* in den Magen ist kaum verändert; die meisten Operationen spielen sich ja in der unteren Magenhälfte ab. Bei einem muskelkräftigen, gut modellierten Magen ist die obere Segmentschlinge auf der Rückwand so gut ausgebildet, daß sich eine *physiologische Kaskade* ausprägt, oft nur im ersten Teil des Füllungsvorganges, d. h. der eintretende Bariumbrei wird durch diese etwa frontale Barriere von dem nach vorn abwärts in das Magenkorpus führenden Wege abgedrängt und schiebt sich oben nach hinten in den Fornix; man erkennt diesen Vorgang, der nach meinen Beobachtungen sehr viel häufiger ist als gewöhnlich angenommen wird, am deutlichsten bei seitlicher Durchleuchtung. Bei Benutzung des üblichen dorsoventralen Strahlenganges kennzeichnet sich diese Füllungsform nur durch die schalenförmige untere Begrenzungslinie an Stelle der sonst kegelförmigen, mit einer nach unten gerichteten Spitze sich formenden Kontrastmahlzeit. Wenn die Magenoperation keine besonderen Verziehungen des Gesamt- oder Restmagens zur Folge hatte, sehen wir auch postoperativ den gleichen Modus des ersten Füllungsstadiums erhalten, also auch oftmals noch die physiologische Kaskade[2]).

Im weiteren Verlauf der Auffüllung entfaltet sich der Magen in den noch vorhandenen Teilen wie vor der Operation auch, sofern nur der neue Magenausgang eine genügende Schlußkraft besitzt, um eine volle Auffüllung des Magens zustande kommen zu lassen. Bei der Gastro-Enterostomie ist das meist der Fall, bei vielen Formen der Resektion beobachtet man oft eine so stark abgekürzte Verweildauer der Speisen im Magen des stehenden Patienten, daß wir bei solcher „Sturzentleerung" nur im Liegen ein genügendes Füllungsbild erzielen können.

[1]) Schmieden: Arch. f. klin. Chir. Bd. 118. 1921.
[2]) Laurell: Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 47. 1920.

Auch die ganze *Form der Austreibung* hängt ganz und gar von den besonderen Eigenschaften der Anastomose, des neuen Magenausgangs ab.

Die Tabelle gibt einen bequemen Überblick über die wichtigsten Kräfte, die in dem physiologischen Spiel und Gegenspiel der Austreibung und der Retention wirksam sind.

Austreibung	Organeigene Kräfte	Magensystole
	Nicht organeigene Kräfte	Hydrostatische Druckhöhe
Retention	Organeigene Kräfte	Pylorus bzw. Anastomose
	Nicht organeigene Kräfte	Hydrostatische Hubhöhe

Sowohl an der Austreibung wie an der Retention sind organeigene lebendige Kräfte, die eine Funktion des Muskelorgans selbst sind, und physikalische, „nicht organeigene" Kräfte beteiligt. Ich habe als *Hauptaustreibungskraft* des normalen nicht operierten Magens die *Systole* angeführt, worunter ich die allseitige, konzentrische Kontraktion der ganzen Magenmuskulatur verstehe; ich glaube, daß die ringwellenförmige Peristaltik nur einen relativ geringen Anteil an der Entleerung hat, da sie bei dem praktisch flüssigen Mageninhalt stets völlig durchschnürend verlaufen müßte, was sie tatsächlich nur selten tut: bei Pylorusschluß pressen die starken Kontraktionen des Antrums den Antruminhalt in den Magen zurück: bei offenem Pylorus strömt er ins Duodenum ab, weil die übrige Magenwand den Druck abfängt und demnach auch in der Lichtung des „Sphincter antri" aufrecht erhält.

Der Flüssigkeitsdruck im Magen kann im allgemeinen praktisch nicht lokal gesteigert werden, so daß er in der Pars pylorica abzüglich des hydrostatischen Druckes stärker wäre als in der Pars cardiaca, weil bei der ungenügenden Schlußfähigkeit des Sphincter antri die auftretenden geringen Druckdifferenzen zu rasch ausgeglichen werden. Die bekannten Messungen von Moritz[1]) (Druck im Fornix = 5—10 cm Wasser, im Antrum = 40—80 cm) geben gar nicht den Druck des Mageninhaltes, sondern nur den lokalen Druck der verschiedenen Wandabschnitte wieder, denn er benützt dazu eine Magensonde mit einem Gummiballon. Seine Messungen sind nur ein Beweis für die große Muskelkraft der Pars pylorica (vgl. weiter unten über Entleerungstypen). Trotz schwächster Peristaltik aber, ja bei völlig weggeschnittener Pars pylorica, kann der Magen in normaler Zeit ausgetrieben werden, auch bei tiefer Rückenlage. Die ringwellenförmige Peristaltik ist für die Austreibung von untergeordneter Bedeutung, da sie an den meisten menschlichen Mägen bei aufrechter Körperhaltung nicht mit völlig durchschneidenden Wellen beobachtet wird, welch letztere aber zur Propulsion des dünnflüssigen Inhaltes, der ja allein den Pförtner verläßt, unerläßlich wären. Die ringwellenförmige Peristaltik fasse ich als Triturationsbewegung auf, als schwachen Rest der Kaumagenbewegung (vgl. Goetze in Groedel, S. 758).

Die Entleerung unter der Wirkung allgemeiner, von Anfang an vorhandener, an- und abschwellender, mit der Peristaltik sehr wohl und ständig verbundener, aber im Effekt nicht identischer, mit Steigerung des allgemeinen Flüssigkeitsdruckes einhergehender *Gesamtkontraktion* der in dieser Beziehung *als Einheit aufzufassenden Magenmuskulatur* ist meines Erachtens die *Grundlage aller motorischen Funktion des Magens; die Magensystole muß als der wichtigste Entleerungsfaktor des normalen Magens aufgefaßt werden.*

Der Magensystole steht als *wesentlichste Retentionskraft* der *Pylorus* gegenüber, welcher, ein starker Pförtner, jedem im Magen vorkommenden Druck gewachsen ist, und der, selbst ein wundervolles Sphincterorgan, regulierend der Systole seine Pforte aus eigener Macht öffnet oder verschlossen hält, indem er den Aufwand an notwendiger Kraft dem Gesamtinnendruck bzw. der Stärke

[1]) Moritz: Zeitschr. f. Biol. Bd. 32. 1895.

der Magenmuskulatur anpaßt. Der Druck im Magen ist allein nicht imstande, direkt den Pylorus zu sprengen (vielleicht aber auf reflektorischem Umwege über eine dem Pylorus übergeordnete Stelle). Die Mengen, welche in der Zeiteinheit ausgetrieben werden, sind relativ unabhängig von Flüssigkeitsdruck des Mageninhaltes; sie werden bis zum Schluß vom Pförtner je nach dem Grade der Vollendung ihrer mechanischen Aufbereitung für den Darm geregelt. *Die Magensystole und das regulatorische Spiel des Pylorus sind ausreichend als Faktoren des Entleerungsmechanismus bei normalen, operativ nicht veränderten Mägen.*

Der Pförtner gibt dabei dem Entleerungstyp solcher Mägen das charakteristische Gepräge: *Pylorischer Entleerungstyp.* Seine Stelle vertritt als kümmerlicher Ersatz bei Magenoperationen die Anastomose, die eine nennenswerte aktive Schlußfähigkeit nicht besitzt.

Als nicht organeigene Austreibungskraft ist die *hydrostatische Druckhöhe* genannt. Sie ist nicht identisch mit dem Druck, welcher durch die Magensystole im flüssigen Mageninhalt erzeugt wird. Die hydrostatische Druckhöhe ist die Höhe des flüssigen Mageninhaltes, gerechnet von seinem oberen Spiegel bis zur Höhe des Magenausgangs. Liegt dieser am tiefsten Punkt, am caudalen Pol, so entspricht die hydrostatische Druckhöhe der Magenhöhe, andernfalls ist von dieser die *Hubhöhe* abzuziehen, d. h. die Höhe der Flüssigkeitssäule vom caudalen Pol bis zum Magenausgang, wobei es gleichgültig ist, ob dieser als Pylorus in einem besonderen aufsteigendem Magenteil (Pars pylorica, Pars ascendens) liegt, oder als Anastomose irgendwo am Magenkörper (Gastroenterostomie, künstliche Hubhöhe). Es leuchtet ein, daß bei einem Hakenmagen, wo also nach dem Gesetz der kommunizierenden Röhren die auf den Ausgang, dem Pförtner, lastende wirksame Druckhöhe gleich ist der Magenhöhe (Spiegel bis caudaler Pol) abzüglich der Hubhöhe (caudaler Pol bis Pylorus), durch Resektion dieser Hubhöhenpartie (Pars pylorica) der hydrostatische Druck erheblich verstärkt auf einen nunmehr am caudalen Pol liegenden Ausgang wirksam werden muß (Resektion nach Billroth II-Krönlein-Reichel mit Sturzentleerung). Beim undinenförmigen Sackmagen nach Querresektion liegen Pylorus und Kardia fast in gleicher Höhe, die Druckhöhe ist in diesem Falle praktisch gleich Null. Es handelt sich natürlich bei der hydrostatischen Druckhöhe eines beispielsweise 20 cm hohen wassergefüllten Magens im Stehen keineswegs um einen Druck von 20 cm Wasser im caudalen Magenpol, sondern es muß die Differenz der spezifischen Gewichte zwischen Mageninhalt und der beweglichen Umgebung des Magens (also der Därme) berücksichtigt werden. Für normale Mageninhalte sind diese Differenzen relativ gering, für den Röntgenbrei dagegen sind sie sehr deutlich vorhanden und werden sichtbar in Formbeeinflussung und in Beschleunigung bzw. Verzögerung der Austreibung. Ich fand den caudalen Pol eines an sich normal kräftigen und normal geformten Magens tief unterhalb der Symphyse, als er von seinem Träger einmal mit 1 kg starker Eisennägel gefüllt wurde. Man gewinnt daraus und aus dem verschiedenen Höhenstand des caudalen Poles vergleichend bei Luft- und Bariumfüllung eine ungefähre Vorstellung von der absoluten Kraft des Magenhohlmuskels.

Nachdem somit die austreibenden und retinierenden Kräfte des Magens gekennzeichnet wurden, ergeben sich durch ihre Kombination für die Gesamtheit der gesunden, kranken und operativ veränderten Mägen verschiedene Entleerungstypen, die man je nach Vorherrschen einzelner Faktoren wie folgt benennen kann:

1. Der pylorische Entleerungstyp,
2. der hydrodynamische Entleerungstyp,
3. der muskuläre (rein systolische) Entleerungstyp,
4. der peristaltische oder antrale Entleerungstyp.

Der *pylorische Entleerungstyp* ist, wie bereits gekennzeichnet, die vorherrschende, normale Entleerungsweise, bei der eine annähernd normale Magensystole selbstverständliche unerläßliche Bedingung ist, bei der aber die eigenartig führende Rolle des Pylorus dem äußeren synoptischen Gesamtbilde das charakteristische Gepräge verleiht. Wir finden diesen Typ bei allen Mägen mit einigermaßen funktionsfähigem Pylorus, falls nicht die Magenmuskulatur hochgradig gelähmt ist. Die gesunde Magenmuskulatur ist so kräftig, daß sie des Faktors des hydrostatischen Druckes zur Austreibung nicht bedarf, daß sie diesen vielmehr zur Bedeutung eines bescheidenen Hilfsmittels herabgedrückt hat. Ich schließe das aus meiner vielfachen Beobachtung, daß der normale Magen aller Formen im Stehen und bei Rückenlage stets gleiche Austreibungszeiten aufweist. Forssells[1]) Auffassung von einem „Canalis egestorius" kann ich nicht zustimmen, denn die „Egestion" ist eine Funktion des ganzen Magens.

Der *hydrodynamische Entleerungstyp:* Die Sturzentleerung und andere Tatsachen beweisen, daß der Inhalt des Magens spezifisch schwerer ist als seine bewegliche Umgebung. Dabei kommt es auf die absolute Größe der Unterschiede im Prinzip nur wenig an. Sie sind tatsächlich nicht sehr groß, auch für die Bariumkontrastmahlzeit nicht. Vorhanden sind sie aber auch für gewöhnliche Nahrung, die stets sehr rasch im Magen durch die Abscheidung großer Mengen von Magensaft und durch die mechanische und chemische Verdauung verflüssigt wird, wohl stets. Für den Mechanismus der Entleerung kann der Mageninhalt als flüssig betrachtet werden; die Regeln für die Bewegungen breiiger Körper kommen praktisch fast nicht in Betracht.

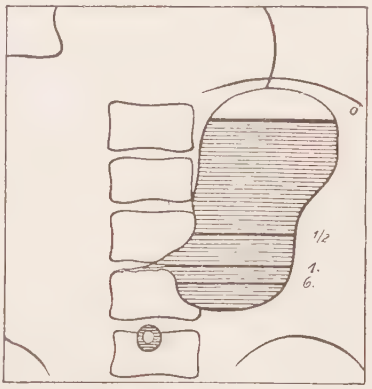


Abb. 224. Resektion eines muskelschwachen Magens nach Billroth I; schematisch. Die starken Querlinien zeigen die hydrodynamische Entleerung in der ersten halben und nach einer Stunde; bis zur 6. Stunde Wirkung der allseitigen Muskelkontraktion, der verbliebenen geringen Systole, und der Hebung des caudalen Poles; danach bleibt ein Rest. (Nach Goetze.)

Wenn nun der Pylorus, das Retentionsorgan, insuffizient geworden oder durch eine Gastroenterostomie ausgeschaltet oder gar ganz reseziert wurde, dann entleert sich ein solcher Magen proportional seiner Druckhöhe wie ein Wasserbehälter im Toricellischen Versuch, d. h. anfangs sehr rasch und mit absinkendem Spiegel immer langsamer (Abb. 224).

Der Name „hydrodynamischer" Entleerungstyp, den ich für gerechtfertigt halte, da diese Kraft stets hierbei im Gegensatz zur Magensystole eine wesentliche und etwa konstante Rolle spielt, erschöpft nicht alle hierbei wirksamen Komponenten; die restierende Muskelenergie, der Rest der Magensystole, ist recht verschieden groß je nach Art und Dauer des Grundleidens; aber selbst wenn sie noch wohl erhalten nachweisbar ist, kennzeichnet sie doch nicht so farbig und auffallend das Entleerungsbild wie die hydrodynamische Komponente. Bei Rückenlage des Patienten muß der verbliebenen Systole allein die Last der Austreibung zufallen. In günstigen Fällen kann diese in 2—3 Stunden beendet sein. In extrem ungünstigen Fällen finden wir dagegen im Stehen, also

[1]) Forssell: Röntgenbilder des menschlichen Magens und anatomischer Bau. Hamburg: Gräfe & Sillem. 1913.

unter hydrodynamischer Mitwirkung, eine restlose Entleerung von 5 Minuten Dauer, während der gleiche Magen im Liegen noch nach 24 Stunden die Hälfte des Breies und mehr beherbergt. Da wir den hydrodynamischen Entleerungstyp nur selten relativ rein finden, können wir bei ihm im allgemeinen drei, natürlich unscharf ineinander übergehende Stadien der Entleerung unterscheiden. Das erste ist die rasche Ausschüttung in kontinuierlichem Strome, das zweite die langsame, schubweise Entleerung, wo also der hydrostatische Druck nicht mehr allein tätig ist, sondern die Systole bereits mithilft; das dritte ist die völlige Stagnation des Restes; dieses dritte Stadium kann mit zunehmender Erhaltung der Magenmuskelkraft mehr und mehr in den Charakter des systolischen Entleerungstyps übergehen, ja durch ihn rein vertreten werden. Der Mechanismus erklärt sich durch den anfänglich die retinierenden Kräfte bedeutend übertreffenden, allmählich absinkenden Flüssigkeitsdruck, der, nach Erreichen des Gleichgewichtes zwischen austreibenden und retinierenden Kräften in der Muskelarbeitspause, nur durch die aktiv konzentrische Muskelkontraktion wieder das Übergewicht gewinnt. Die verzögerte Austreibung dieser Mägen ist demnach eine rein mechanische Folge einer eingeschalteten Hubhöhe oder einer gewissen Retentionsfähigkeit des Magenausgangs.

Als *muskulären Entleerungstyp* kann man denjenigen Typ bezeichnen, wo die Muskelkraft des Gesamtmagens als Hauptfaktor die Austreibung besorgt, wobei aber kein normaler Pylorus als regulierende Kraft entgegensteht, sondern eine tote narbige *Stenose* ein für die Dauer der Austreibung gleichbleibendes Retentionshindernis abgibt. Er ist rein im letzten Stadium des hydrodynamischen Typus vorhanden.

Der *peristaltische oder antrale Entleerungstyp*, wie ihn Groedel[1]) beschrieben hat, kommt nach meiner Beobachtung nur relativ selten bei muskelstarken Mägen vor. Dieser dem Dünndarm eigentümliche Typ mit portionsweiser Abschnürung kleinerer Inhaltmengen ist für den Magen mit seiner zunehmenden Entwicklung zu einem weiten Behälter mehr und mehr mechanisch ungünstiger geworden, da der *Widerstandsdruck* des Mageninhaltes gegen durchschnürende Peristaltik relativ stärker werden mußte. Bei Rückenlage sind die Bedingungen günstiger für diesen Entleerungstyp, und ich sah ihn dabei denn auch verhältnismäßig häufiger[2]). Ich schätze sein Vorkommen bei normalen Mägen auf unter 10%.

Zwischen all diesen Typen gibt es Kombinationen und Übergänge. Z. B. entleert sich der hypotonische Magen mit großer Hubhöhe vorwiegend hydrodynamisch bis zum Absinken des Flüssigkeitsspiegels auf Pylorushöhe. Alsdann kontrahiert er sich ohne nennenswerte Ringwellenperistaltik, was man an dem Ansteigen des Inhaltes in beiden Schenkeln erkennen kann. Erst nach Überschreiten der Pylorushöhe erfolgt ein Austritt durch den fast widerstandslos sich öffnenden Pylorus. Allgemein gültig für alle Magenoperationen darf die Tabelle dahin erläutert werden, daß die Magensystole oft schon vor der Operation mehr oder weniger geschwächt ist (z. B. bei Carcinom, bei dekompensierter Ulcusstenose, bei primärer Atonie). Manchmal erweist sie sich auch als abnorm kräftig (Muskelhypertrophie). Ich habe beobachtet, daß sekundäre Atonien, Dilatationen, die nicht gar zu lange und hochgradig bestehen, wieder sich erholen können, wenn sie durch eine geeignete Anastomose am tiefsten Punkt wirksam entlastet werden.

Der Akt der Resektion bringt stets eine gewisse Schwächung der gesamten Magensystole mit sich, wie man das aus vergleichenden Motilitätsprüfungen im Stehen und Liegen ersehen kann; aus ihrer Differenz können wir den Anteil des hydrostatischen Druckes an der Austreibung und somit die reine Muskelkraft abschätzen.

---

[1]) Groedel: Röntgendiagnostik. München: Lehmann 1924.
[2]) Goetze: Verhandl. d. dtsch. Röntgenges. Bd. 11.

Fast bei allen größeren Magenoperationen geht der Pylorus als Regulator der Entleerung verloren, entweder durch Resektion oder, was fast auf das gleiche hinauskommt, durch Umgehung bei der Gastroenterostomie.

Die *Funktion der normalen Anastomose* ist so aufzufassen, daß sie parallel mit den Magenbewegungen sich erweitern und verengern kann, wie es SCHINDLER[1]) im gastroskopischen Bilde zuerst zeigte. Von einem autonomen, koordinationsfähigen Sphincter ist natürlich nimmermehr die Rede, wie das längst bewiesen ist. Zum vollen aktiven, gar kraftvollen Schluß reicht es normaliter nicht, auch nicht bei ihrer günstigeren Lage im Antrum, dessen stärkere Muskulatur sich, z. B. beim BILLROTH II-KRÖNLEIN-REICHEL, gelegentlich durch eine etwas bessere, aber doch stets ungenügende Retentionsfähigkeit bemerkbar macht (serviettenringförmige Resektion des Pylorus). Unter pathologischen Reizen dagegen kann sie sich völlig zusammenkrampfen und einen totalen, anhaltenden Schluß erzeugen, wenn ihre Lichtung primär nicht gar zu weit war. Bei zu weiter Anastomose nämlich wird der retinierende Widerstand nicht mehr durch den Anastomosenring, sondern durch den Jejunalquerschnitt ausgeübt, und dessen normale Retentionskraft zeigt sich im Röntgenlicht immer als äußerst bescheiden. Da nunmehr der hydrostatische Druck auf der Anastomose, d. h. auf einem offenen, nur durch geringe Kräfte kaum verschlossenen Bodenloch lastet, entleert sich ein solcher Magen nach dem hydrodynamischen Entleerungstyp. Dieser ist kennzeichnend für alle operierten Mägen mit Verlust oder Umgehung des Pylorus.

Die *Peristaltik* ist an allen Magenteilen nach den verschiedensten Operationen etwa in dem gleichen Umfang erhalten wie sie präoperativ war, vorausgesetzt, daß die inneren Druckverhältnisse nicht wesentlich sich veränderten, d. h. normalerweise soll ein Resektionsmagen, dem typischerweise etwa die ganze pars pylorica, evtl. mehr, fehlt, *keine Peristaltik* zeigen. Eine deutliche Peristaltik läßt vielmehr den Schluß auf eine krankhafte, stets mit subjektiven Beschwerden verbundene Stenose des Ausgangs zu. Auch bei erhaltener Pars pylorica, also bei einer Gastroenterostomie, fehlt manchmal die Peristaltik.

Die Folge des Fehlens der Pars pylorica, die ja dem Kaumagen der Tiere entspricht, macht sich auch am Menschen bemerkbar: die Fähigkeit zur mechanischen Aufbereitung der Speisen, der Zerkleinerung und Durchmischung (Trituration), ist dem typisch resezierten Magen völlig verloren gegangen.

Relativ grobe und harte Speisebrocken verlassen einen solchen Magen und können am Darm, besonders am Anastomosenrand, Läsionen hervorrufen. Ähnliches gilt auch für jeden neuen Magenausgang (G.-E.), da nicht alle Speisen durch den, wenn auch erhaltenen, Pyloruskanal zwangsläufig hindurchgehen. Auch bei einer gutarbeitenden G.-E. verschuldet die geschwächte Retentionskraft, besonders im Anfang, eine beschleunigte Austreibung ungenügend chymifizierter Brocken. Die Verweildauer der Speisen im operierten Magen ist immer stark verkürzt; das kann so weit gehen, daß neben völlig ungenügender Einwirkung des Magensaftes auch die thermische Vorbereitung der Ingesta, besonders flüssiger, fast unmöglich werden kann.

Der *Fixation* des Organes kommt insofern eine Bedeutung zu, als durch abnorm starke Verwachsungen schwere Funktionsstörungen hervorgerufen werden können. Ich sah eine relativ normal funktionierende G.-E. nach hinzugefügter EISELSBERGscher Pylorusausschaltung sofort infolge der geänderten Anastomosenlage in Sturzentleerung übergehen. PERTHES[2]) beobachtete bei Ptose mit schlechtfunktionierender G.-E., daß nach Hochheftung des Magens mit Hilfe des Lig. teres hepatis normale Austreibung sich einstellte. Beides erklärt sich durch die verschiedene Kompression der Anastomose durch den auf ihr lastenden Magensinus, wie das weiter bei der G.-E. unten näher ausgeführt ist.

[1]) SCHINDLER: Atlas der Gastroskopie. München: Lehmann 1923.
[2]) PERTHES: Arch. f. klin. Chir. Bd. 120.

Das besondere Verhalten der Magensystole und den Grad der Retentionsfähigkeit zu beobachten, bleibt die wichtigste Aufgabe des Röntgenologen, da damit das Hauptsächlichste über die Motilität des normalen operierten Magens ausgesagt wird.

Wie man die Funktion von präoperativ deformierten Mägen (Dilatation, Sanduhrmagen, Schnecke) wiedergewinnt, war implicite bereits bei der Aufgabe der Wiederherstellung der Form gesagt. Ist eine annähernd normale Magenform oder normale Resektionsform erreichbar, so zeigen sich die Bedingungen des Zustandekommens normaler Funktion nicht verschieden von dem bereits besprochenen.

Wichtig für die Beurteilung der Funktion, speziell der Austreibungszeit, ist der Zeitpunkt der Untersuchung insofern, als in der Wundheilungsperiode bei manchen Operationen Stauungen und Verzögerungen gesehen werden können, die nach einigen Wochen mit der Abschwellung der Nahtwülste schwinden. Mit 3 Wochen nach der Operation hat man meistens, mit etwa 3 Monaten in wohl allen Fällen, falls nicht unvollständige Abheilung der Grundkrankheit oder eine rezidive Erkrankung im Spiele ist, einen funktionellen Befund zu erheben Gelegenheit, der sich von da an nur noch ganz unwesentlich ändert. Diese Erkenntnis auch weiterhin zu erhärten, ist von großer Wichtigkeit, weil wir damit die Möglichkeit besitzen, jedem operierten Magenkranken nach kurzer Zeit, etwa zur gewöhnlichen Entlassungszeit, seinen individuellen Normalmagen nach Form und Funktion festzulegen, so daß man einen einwandfreien Vergleich für etwaige spätere Beschwerden in der Hand hat.

4. Der Chemismus des normalen operierten Magens.

Nicht minder wichtig als Form und Bewegungsarbeit des Magens ist seine chemische Tätigkeit und ihre Veränderung durch die Operation.

Die äußere Sekretion der Drüsen des nichtoperierten, gesunden Tier- und Menschenmagens ist als aus anderen Kapiteln dieses Handbuches bekannt vorauszusetzen.

Durch die Methoden der künstlichen Magenfisteln und besonders durch die Methode des Heidenhain-Pawlowschen operativen „kleinen Magens" am Hund sind wir sehr exakt über die Physiologie der chemischen Verdauungsarbeit des Tiermagens unterrichtet. Es gelingt nicht nur den aus Nahrung und Magensekret gemischten Mageninhalt, sondern auch den reinen Magensaft zu prüfen.

Nach all diesen Untersuchungen setzt sich die Magendrüsentätigkeit aus zwei völlig voneinander verschiedenen Phasen zusammen: die erste Phase beginnt sehr rasch, sobald auf irgendeinem sensorischen Wege (z. B. durch den Geruch einer schmackhaften Speise) das Großhirn erregt wird; von ihm aus läuft der Impuls direkt zur Pars cardiaca, zur Fundusdrüsenschleimhaut. Dieser „Zündsaft" der ersten Phase hat hohe Verdauungskraft, fließt aber relativ nur kurze Zeit. Viel später, aber dennoch in unmerklichem Übergang, beginnt die chemische Phase mit einem Sekret von etwas geringerer Acidität und geringerer Verdauungskraft, aber längerer Abscheidungsdauer. Diese zweite Phase kommt durch direkte chemische Reizung der Pylorusdrüsenregion zustande, welche bekanntlich selbst nur ein alkalisches Sekret liefert, den Impuls aber (reflektorisch oder auf dem Blutwege) zur eigentlichen produzierenden Fläche, der Fundusdrüsenschleimhaut, weiterleitet; die Fundusdrüsenregion selbst reagiert nicht auf direkte chemische Reizung. So ist der v. Bergmannsche Ausdruck „Säurewecker" für die pylorische Mucosa zu verstehen. Auch vom Duodenum her laufen Verbindungen zur Pars cardiaca; sie beeinflussen durch Hemmung die Säureabsonderung der Fundusdrüsen.

Direkte mechanische Reizung der Magenschleimhaut hat keine Sekretion zur Folge. Auch am menschlichen Magen ließen sich die gleichen Gesetzmäßigkeiten, allerdings mit wesentlich erschwerter Methodik, in guter Übereinstimmung mit dem Tierexperiment nachweisen.

Das alte Ewald-Boassche Probefrühstück mit seiner einmaligen Ausheberung und die fehlerreiche Säurebestimmung im eiweiß- und salzhaltigen Chymus ist erst in der letzten Zeit durch Methoden verdrängt worden, die an Sicherheit und Einblicksfülle fast die Tierexperimente erreichen.

Wir bevorzugen nach dem Vorgange von Katsch und Kalk[1]) den *Alkohol-Methylenblau-Probetrunk mit fraktionierter Ausheberung* und gewinnen damit ein *laufendes Bild des ganzen Sekretionsganges einschließlich der wichtigen Motilitätskomponente*. Nach Pawlow kommt ja die Aciditätskurve mit ihrem Auf und Ab nicht durch die Produktion eines Sekretes von verschiedenem Säuregrad zustande, sondern nur durch Schwankungen der produzierten Saftmenge und der Austreibung.

Die fertigen Kurven zeigen uns oft typische Formen in ihrem Verlauf, sie zeigen uns früh oder spät, oft je nach rascherer oder langsamerer Entleerung der Reizlösung, ihren höchsten Wert der Gesamtacidität. Dieser Kurvengipfel an sich weist wiederum starke Unterschiede in seiner Höhe auf. Die Saftproduktion bricht manchmal zu früh ab, manchmal weicht sie durch ungewöhnlich lange Dauer vom Normalen ab. Stets zeigt sich in der Kurve selbst der große Einfluß des Grades und der Regelmäßigkeit der Austreibung der Reizlösung, die deshalb durch ihre Blaufärbung parallellaufend zur Beobachtung gebracht ist. Wechselnde Remissionen der Säurekonzentration sind durch Rückfluß vom Duodenalinhalt oder auch durch verstärkte, vom Duodenum ausgehende hemmende Impulse bei abnorm reizbarer Duodenalschleimhaut zu erklären. Der Duodenalrückfluß macht sich durch seine gallige Färbung bemerkbar.

Ich habe diese kurzen zusammenfassenden Vorbemerkungen gebracht, da sie die direkte Grundlage für das Verständnis der operativ gesetzten Änderungen sind.

Erst seit verhältnismäßig sehr kurzer Zeit kennen wir diese Operationsfolgen mit ähnlicher Exaktheit wie die chemische Arbeit des nichtoperierten Magens. Enderlen, Freudenberg und v. Redwitz führten die wichtigsten Magenoperationen an solchen Hunden aus, an denen sie mit Hilfe von Fisteln genaue Aciditäts- und Verdauungsstudien machen konnten. Katzenstein[2]) und Smidt[3]) haben Hunde mit Pawlowschem „kleinen Magen" ebenfalls den wichtigsten chirurgischen Operationen unterworfen, und so die chemische Tätigkeit des operierten Magens am reinen Verdauungssekret geprüft.

Auch am operierten Menschenmagen sind schon vielfach Prüfungen des Magenchemismus durchgeführt worden, jedoch nicht mit zureichenden Methoden; man beschränkte sich bisher auf das Probefrühstück und die alte Prüfung des Chymus auf freie Salzsäure und Gesamtacidität durch Titration. Die Schwächen dieser Verfahren sind von mir bereits kurz erwähnt und an anderer Stelle ausführlich abgehandelt (Katsch).

Ich selbst habe daher zusammen mit H. K. Schmidt[4]) von unserer Klinik an einer großen Anzahl operierter Magenpatienten (weit über 100) diese Methode der fraktionierten Ausheberung angewandt.

Da wir am operierten Magen in der Regel mit einer erhöhten Austreibungsgeschwindigkeit rechnen müssen, sehr oft geradezu Sturzentleerung beobachten, so habe ich die Patienten während des ganzen Versuchs auf dem Rücken, etwas mehr auf der linken Seite, liegen lassen. Erst wenn der Schlauch eingeführt, das Nüchternsekret abgezogen und der Patient richtig gelagert war, bekam er seinen Trunk von ca. 150—300 (je nach Fassungsvermögen) ccm 5proz. Alkohols mit 2—3 Tropfen Methylenblau; er trank ihn, mit dem linken Ellenbogen leicht aufgestützt, am Schlauch vorbei rasch aus und legte sich alsdann sofort wieder nieder. Nach Beendigung der Austreibung (kenntlich an dem Verlust der blauen Farbe) aber spätestens nach einer Stunde, haben wir den Magen) ebenso wie Katsch, stets durch Aus-

[1]) Katsch u. Kalk: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 32, 1923 und Klin. Wochenschr. Nr. 46. 1925 und Nr. 20. 1926.
[2]) Katzenstein: Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 3 u. 4. 1907.
[3]) Smidt: Arch. f. klin. Chir. Bd. 125. 1923 und Bd. 130. 1924.
[4]) Schmidt, H. K.: Inaug.-Dissert. Frankfurt a. M. Mai 1926.

heberung und vorübergehendes Aufrichten, ganz entleert, um von da an reines und nach Menge meßbares Sekret zu erhalten. Die gewonnenen Ausheberungsproben wurden auf ihre H-Ionenkonzentration und auf freie Salzsäure und Gesamtacidität einzeln geprüft. Nachdem in Übereinstimmung mit den Angaben von Katsch und Kalk an vielen Patienten festgestellt war, daß bei der Freiheit der Reizlösung an Eiweiß- und Salzstoffen ein wesentlicher Unterschied im praktischen Ergebnis der beiden Prüfungsarten nicht bestand, haben wir uns ebenfalls damit begnügt, im allgemeinen nur noch auf freie Salzsäure und Gesamtacidität zu titrieren. Diese Methode der fraktionierten Ausheberung eines Alkoholprobegetränkes haben wir als Normalverfahren für unsere gesamten Magenpatienten beibehalten, da ihre Genauigkeit und Vielseitigkeit des Einblicks in die sekretorische Arbeit des Magens bei weitem vorteilhafter und schöner ist.

Ganz allgemein kann gesagt werden, daß durch unsere verschiedenen operativen Eingriffe stets Motilitätsänderungen verursacht werden, welche von recht bedeutungsvollem Einfluß auf den Verlauf der Aciditätskurven sind; allein die Tatsache, daß der *Pylorusmuskel* entfernt oder *lahmgelegt* ist, bedingt sofort, daß der Magen *Einbuße in seiner wichtigen Fähigkeit der Aciditätsregulierung* erlitten hat. (Bei der Resektion nach Billroth I oder II ist der Pylorus herausgeschnitten; bei der Eiselsbergschen Ausschaltung steht nur eine neue Anastomose als Ausgang zur Verfügung; bei der G.-E. ist seine an sich noch vorhandene Tätigkeit völlig illusorisch geworden.) *Es fehlt dem Magen mit dem Ausfall des Pylorussphincters die fein abgestimmte Sicherung, die im Verein mit der sekretorischen Leistung durch wohldosierte Austreibung die Säurenivellierung garantiert.* Ungeregelt und ungleichmäßig erfolgt der Austritt. Das Tempo der Austreibung ist rund auf das 3–6fache gesteigert, wobei gerade im Beginn die höchste Geschwindigkeit herrscht (hydrodynamischer Entleerungstyp). Schon normalerweise macht der Übertritt des sauren Magenchymus in den Darm reflektorisch eine Herabsetzung der Säureproduktion. Es handelt sich hier infolge des aufmerksamen Pylorusspieles nur um geringen Übertritt, um raschen reflektorischen Pylorusschluß und demzufolge nur geringe Herabsetzung der Säurebildung. Geht diese Funktion in Verlust, so folgt Übertritt großer saurer Magenchymusmengen und bei der Unmöglichkeit des reflektorischen Verschlusses des neuen Magenausgangs eine starke reflektorische Herabsetzung der Säureproduktion im Magen.

Wie wichtig aber gerade im Beginn eine innige Durchsäuerung, überhaupt eine rasche allgemeine Aufbereitung des Chymus ist, zeigt uns schon die Existenz der I. psychischen Sekretionsphase mit ihrer hohen Leistung an. Die allzu rasche Entleerung kann durch Rückenlage gemildert werden.

Wir haben demnach allgemein nach den üblichen Magenoperationen mit dem Verlust der Pylorusfunktion zu rechnen und finden in der Regel einen abnorm raschen Austritt ungenügend mechanisch und chemisch (auch antibakteriell) vorbereiteter, dabei recht großer Speisemengen in den Darm.

Unregelmäßige größere *Entleerungsschübe* können am operierten Magen noch häufiger auftreten als sonst. Ihre sofortige Wirkung macht sich in der Säurekurve durch plötzliches Absinken der Gesamtaciditätswerte und Emporschnellen der p_H-Werte bemerkbar.

Ausgedehnte Verkleinerung der sezernierenden Fläche geht mit einer, allerdings nur erschwert nachweisbaren Verminderung der Sekretionsgröße einher.

Viel wichtiger aber ist die qualitative und quantitative Änderung der Saftabscheidung bei der Resektion des „Säureweckers", der Pars pylorica: *Es fällt die ganze II. chemische Phase aus.* Aber auch eine gewisse Beeinflussung der I. psychischen Phase scheint am Menschen die Regel zu sein.

So sehen wir in der Regel nach Resektionen von normalem Umfang *Subacidität und Anacidität* auftreten. Dabei dürfen wir damit rechnen, daß die übriggebliebene Fundus-Mucosa wohl noch die volle Fähigkeit zur normalen Variation

der Saftkonzentration behalten hat. Diese bleibt jedoch mehr oder weniger verborgen, weil die physiologischen Reize fehlen und weil der starke duodenale Rückfluß ihren Nachweis verschleiert. Treten adäquate Reize wieder auf, so finden wir auch bei sehr ausgedehnten Resektionen unter Umständen höchste Säurewerte. Mit zunehmender Atrophie der Schleimhaut stellen sich allmählich fortschreitende Schwächen in der *Säureabspaltung* ein, obwohl noch in dem normalen Umfange die Chloride abgeschieden werden; sie erscheinen jedoch sofort als *Neutralchloride* und nicht als Produkt nachträglicher Neutralisation aus zuvor sezernierter Salzsäure. Bei den radikalen Resektionen nach *Billroth I* und *II* fanden wir die typische starke Subacidität in der Regel vereint mit einer normalen Ausscheidung für die Neutralchloride, wie wir in einer Reihe von Versuchen feststellten (Abb. 225). Auch die Chloridsekretion kann bei noch stärkerer Schädigung erlöschen.

Manche Operationen bringen es mit sich, daß *Blindsäcke* entstehen, z. B. das blind verschlossene Duodenum beim Billroth II. Es treten in ihnen reine Verdauungssäfte auf und diese besitzen oft eine ausgesprochene Neigung zu einer unregelmäßigen Reizaussendung, die an den produzierenden Drüsenflächen des Magens Störungen hervorrufen können; besonders gilt dies von der Ausschaltungsmethode nach Eiselsberg (Enderlen, Fr. u. R.).

Bei allen wichtigen Magenoperationen herrschen zugleich mit dem Verlust der Pylorusfunktion nicht nur die beschriebenen Störungen der Austreibung, sondern auch erhebliche *Rückflüsse*, besonders des Duodenalinhaltes. Galle und Pankreassaft können in wechselnder Menge dauernd oder vorübergehend, auch auf der Höhe der Verdauung, in den Magen eintreten und hier chemische und reflektorische Änderungen der Sekretion verursachen. Dieser Rückfluß ist am liegenden Patienten stärker als beim aufrechten; relativ gering, wenn auch fast dauernd nachweisbar, ist er beim Billroth I und bei der G.-E., am stärksten beim Billroth II. Er ist beim Menschen oft imstande, den chemischen Nachweis der ganzen ersten psychischen Phase völlig zu verdecken, besonders beim Billroth II; denn es ist sehr schwer, bei reichlichen Gallebeimengungen die freie Säure zu bestimmen; alles filtrieren macht allzu große Fehler.

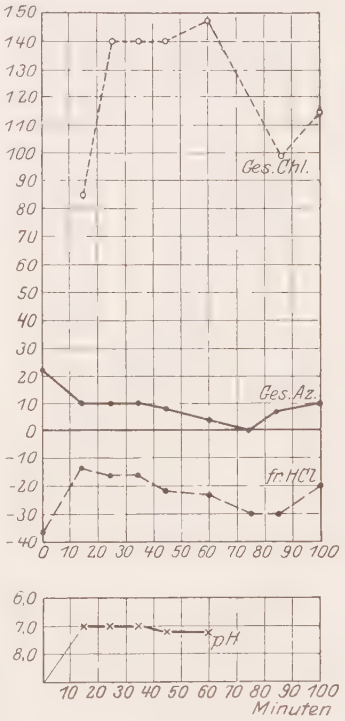


Abb. 225. *Normaler Billroth II.* U. (194). Vor fast 4 Jahren Billroth II mit Sinus (Ulcus ventriculi). Geringe Beschwerden. Röntgen: Normaler Billroth II-Magen, nach $2^1/_2$ Stunden leer. Blaufärbung nach 45 Minuten verschwunden. Mäßiger Gallerückfluß. Subacidität. Wenig Schleim. Sekretionsdauer 110 Minuten. Chlorwerte normal.

Enderlen, Freudenberg und v. Redwitz verdanken wir sehr wichtige Untersuchungen über die Folgen dieser Einleitung des Duodenalinhaltes in den Magen. Da der normale Magensaft eine starke Säure, der Galle-Pankreassaft dagegen nur ein schwaches Alkali darstellt, so gehören in vitro und auch im lebenden Verdauungsrohr sehr starke Überschüsse von Galle und Pankreassaft dazu, den Magenchymus zu neutralisieren. Der obere Dünndarm reagiert infolgedessen sauer.

Bei starkem Überschuß der Duodenalsäfte oder herabgesetzter Acidität des Magensaftes bzw. seiner Menge tritt eine Abstumpfung ein, eine Verschiebung der aktuellen Acidität aus dem *H*-Bereich der Pepsinwirkung über p_H-3,0 heraus, so daß die Pepsinwirkung aufhört. Das Pepsinferment ist dabei sehr empfindlich und erweist sich bald, auch nach evtl. Wiederherstellung seines Säureoptimums, ($p_H = 1{,}8$), als zerstört. Die Fällung der Albumosen durch die Galle schwächt ebenfalls die Pepsinwirkung. Es folgt bei weiterer Abstumpfung nach der alkalischen Seite zu ein Bereich völlig fehlender Eiweißverdauung (zwischen $p_H = 3{,}0$ und 5,0) und erst bei weiterer Verschiebung nach der alkalischen Seite zu treten die Bedingungen der Trypsinverdauung (Optimum $p_H = 8{,}0$) auf. Die Gegenwart von Galle verschiebt dagegen die Trypsinwirkung soweit ins

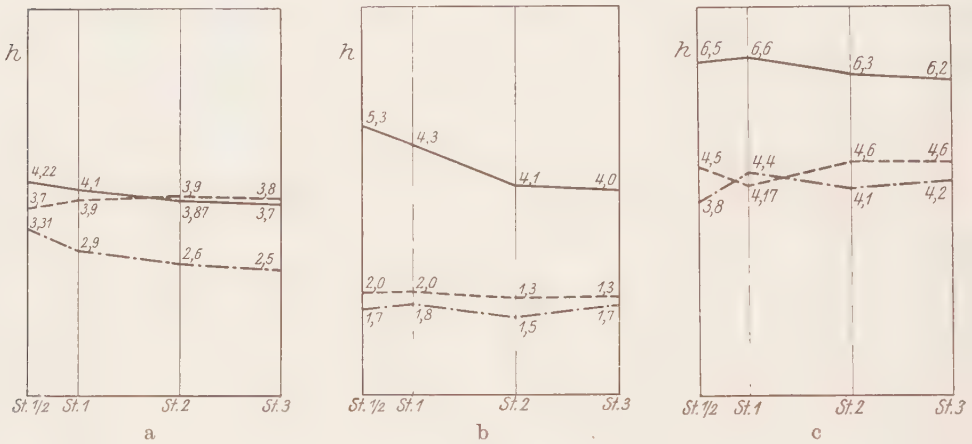


Abb. 226 a—c. Kurven der aktuellen Acidität des Magenchymus. Fütterung von Fleisch. a —·—·—· Kontrolltier, ——— Einfache G.-E., – – – – G.-E. Nach Schmilinsky; b —·—·—· Durchleitung der Galle durch den Magen, – – – – Durchleitung des gesamten Duodenalsaftes, ——— Durchleitung des gesamten Duodenalsaftes und Pylorusausschaltung; c ——— Resektion nach Billroth II, – – – – Resektion nach Billroth I, —·—·—· Pylorusausschaltung. (Nach Enderlen, Freudenberg und v. Redwitz, aus Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 32.)

saure Gebiet hinein, daß bei Anwesenheit von Pepsin und Trypsin im Verein mit Galle eine Verdauung bei jeder Reaktion möglich ist. Weiterhin ist noch zu bemerken, daß das Trypsin gegen vorübergehende saure Reaktion sehr widerstandsfähig ist.

Es scheint, daß die praktische Bedeutung der Frage, Eiweißverdauung im Magen oder nicht, ziemlich gering ist. Die Ausnutzung der Nahrung ist, bei der überragenden Bedeutung der Dünndarmverdauung, nach G.-E. und Resektionen fast immer ungestört, wie das ja auch die klinischen Erfahrungen bestätigen.

Der Verlust der knochenauflösenden und bakterienzerstörenden Wirkung des Magensaftes ist wohl etwas schwerer ins Gewicht fallend.

Auch die *Schleimbildung*, eine wichtige normale Tätigkeit des Magenmucosa, wird operativ erheblich beeinflußt. Der Schleim hüllt die in den Magen eintretenden rauhen Speisebrocken (harte Brotstücke, Knochenteilchen) ein und mindert ihre mechanich reizenden oder gar verletzenden Eigenschaften. Normaliter wird er mit fortschreitender Verdauung dieser Brocken ebenfalls abgebaut. Er ist bei chronisch entzündlichen Zuständen der Mucosa vermehrt. Wieweit diese oft zu beobachtende Schleimvermehrung auf ungenügender Schleimver-

dauung beruht, ist schwer zu sagen. Jedenfalls findet bei normacidem und superacidem Magensaft, in vitro oft zu beobachten, eine rasche Auflösung auch beträchtlicher Schleimmengen statt. Nach Resektionen sehen wir nun neben der regelmäßigen Subacidität auch sehr häufig reichlich Schleim im Ausgeheberten. Er mildert die Gefahren, die mit dem Ausfall des „Kaumagen"-Gebietes, der Pars pylorica, entstehen, zumal damit noch eine beschleunigte Austreibung von gröberen Speisebrocken Hand in Hand geht. Zweifellos wohl müssen wir einen wichtigen prinzipiellen Unterschied sehen zwischen der Sturzentleerung bei der Eiselsbergschen Ausschaltung (saurer Saft, grobe Brocken ohne Schleimschutz, Gefahr des Ulcus pept. jejuni) und dem Billroth II (subacider Saft, grobe Brocken mit Schleimschutz, keine Gefahr des Ulcus pept. jejuni).

Einen wertvollen Überblick gibt uns nebenstehende Kurventabelle, die ich der Arbeit von Enderlen, Freudenberg und v. Redwitz entnommen habe.

B. Spezieller Teil.

1. Gastroenterostomie.

Die *postoperative Form* eines gastroenterostomierten Magens (Abb. 227) weicht nur wenig von der Norm ab. Das liegt hauptsächlich daran, daß die Anastomose relativ hoch an der Rückwand des Magens angelegt wird, und zwar nicht absichtlich, sondern wegen der größeren Nachgiebigkeit des Magenkörpers gegenüber der stärker fixierten pylorischen Gegend. Der Nachweis gelingt mit Hilfe eingenähter Metallperlen (vgl. Goetze in Groedel, S. 791).

Eine Folge dieser hohen Lage der Anastomose (etwa in Pylorushöhe) ist eine *günstige Gesamtdauer der Austreibungszeit.* Wie ein Sagittalschnitt (Abb. 228) zeigt, drückt der gefüllte Magensinus die anastomosierende Jejunalschlinge von der Fläche her zu, jedoch derart glücklich, daß die einsetzende Systole leicht den Deckel, die gegenüberliegende Darmwand, abzuheben vermag. *Diese Form des Retentionsmechanismus ist als günstiger Ersatz für die verlorene Pylorusfunktion anzusehen.* Künstliche ringförmige Stenosierung kann niemals derartiges leisten: zu leicht entgleitet uns hierbei der gewünschte Erfolg nach der Richtung der klinischen Stenose. Die beste und auch häufigste Gesamtzeit der Entleerung beträgt für die G.-E. 1—$1^1/_2$ Stunde. Bei längerer Dauer bemerkt man oft schon gewisse Beschwerden. Sturzentleerungen sind relativ selten. Die Neigung der Anastomose zur sekundären Verengerung ist sehr gering, da sie primär weit genug angelegt werden kann (ca. 5 cm Schnittlänge).

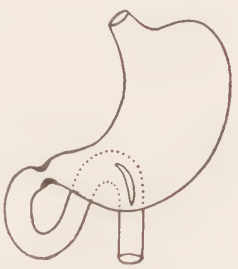


Abb. 227. Schema der Gastroenterostomia retrocolica posterior verticalis. (Nach Goetze.)

Der Entleerungstyp ist der hydrodynamische; wir müssen also im Beginn der Verdauung mit rascher und reichlicher Ausschüttung wenig oder gar nicht veränderter Speisen durch die Anastomose rechnen. Die Anastomose kann im Gegensatz zum Pylorus nicht gröbere Brocken in den Magen zurückverweisen.

Diese motorischen Besonderheiten des gastroenterostomierten Magens bleiben sich im Effekt gleich, ob der Pylorus durchgängig ist oder nicht. Bei offenstehender Hintertür hat der Pylorus die Kontrolle verloren.

Die *Peristaltik* und damit die Zerkleinerung und Durchmischung der Speisen ist, wenn auch abgeschwächt, zwar erhalten, kann aber dem Darm im Beginn der Austreibung nicht genügend zugute kommen. Die quantitative Aufnahmefähigkeit des G.-E.-Magens ist nicht eingeschränkt.

Da am G.-E.-Magen sowohl der Säure produzierende Fundusteil wie auch der „Säurewecker", die Pars pylorica, erhalten ist, so kann eine normale *Magensaftsekretion* bestehen. Sie soll sich auch nach der Untersuchung einiger Autoren [Berberich[1])] im Laufe einiger Jahre in dieser Weise wiederherstellen. Lange Zeit jedoch finden wir ausgesprochene Subacidität. Katzenstein[2]) studierte deren Entstehung an Magenfistelhunden und an Hunden mit „kleinen Magen" nach Heidenhain-Pawlow. Er fand, daß bei jeder Form der G.-E. Galle- und Pankreassaft in den Magen einfließt, anfangs dauernd, später periodisch, bei fettloser Nahrung später als bei fettreicher. Neben der direkten chemischen Abstumpfung der Säure des Magensaftes durch diesen duodenalen Rückfluß fand er auch ohne diesen, demnach auf reflektorischem Wege erzeugt, eine Herabsetzung der Salzsäureproduktion. Die Salzsäure-Pepsinverdauung fand er stark geschädigt. Trypsin, Diastase und Steapsin zeigten eine recht beträchtliche Resistenz gegenüber dem sauren Magensaft. Die Sekretion aus Pankreas und Leber blieb unverändert.

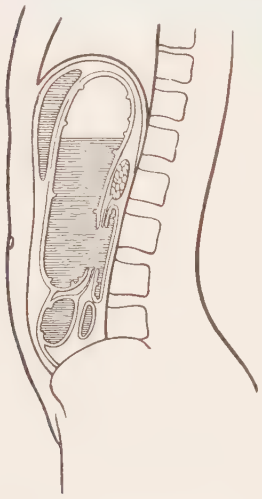


Abb. 228. G.-E. r. p. v. im Sagittalschnitt; die Lumina von Magen und oberster Jejunumschlinge sind in normaler Topographie durch das Mesokolon hindurch miteinander verbunden; Kompression der Anastomose durch aufliegenden Magensinus. (Nach Goetze.)

Eine weitere Klärung brachten die Tierexperimente von Enderlen, Freudenberg und v. Redwitz. Sie fanden ebenfalls eine Abstumpfung bei einfacher G.-E. und offenem Pylorus bis in ein p_H-Bereich, wo die Pepsinwirkung aufhört, ohne jedoch das Bereich der Trypsinverdauung zu erreichen (s. Abb. 226). Die Verdauungswerte am Mettschen Röhrchen waren denn auch sehr niedrig. Da der Magenchymus ungehindert die Gallen- und Pankreassaft-Produktion anregen kann, ist ihre Abscheidung zwar normal, sie gelangen aber nur in relativ geringer Menge in den Magen, wo sie dann allerdings die Pars pylorica etwas zum „Säurewecken" reizen können. Der wenig reichliche Gallezufluß in den Magen kann nur in geringerem Umfang tryptische Verdauung im Magen begünstigen.

In Rücksicht auf den Vergleich mit der gehäuften Anwesenheit von Galle im Billroth II-Magen ist darauf hinzuweisen, daß bei der einfachen G.-E. die gelochten Magen- und Darmwandungen flach aufeinandergenäht werden, ohne daß es zu Ein- oder Umkrempelungen ihrer Ränder kommt. Die Ränder bleiben in der Anastomosenebene liegen und es bleibt demzufolge in Höhe der Anastomose der Jejunalquerschnitt unverkleinert; es kann der Darminhalt relativ leicht an der Anastomose vorbeifließen und wird nur wenig in den Magen hineingezwungen. Der Hauptgrund für die herabgesetzte Säureproduktion im Magen muß in reflektorisch hemmenden Einflüssen gesucht werden, die durch den sauren Magenchymus im Dünndarm ausgelöst werden. Wir hörten bereits, daß dieser saure Magenchymus bei der G.-E. abnorm rasch, besonders zu Beginn der Austreibung den Magen verläßt. Es kommt zu starken und relativ lange anhaltenden Reizen im Dünndarm, und damit zur reflektorischen Herabsetzung der Säurebildung im Magen. Der Magen kann sich nicht wie unter normalen Bedingungen durch

[1]) Berberich: Bruns Beitr. z. klin. Chir. Bd. 119. 1920.
[2]) Katzenstein: Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 3 u. 4. 1907.

Pförtnerschluß dagegen wehren. Die Durchleitung der Gesamtgalle allein durch den Magen (Cholecystogastrostomie) ändert nach ENDERLEN, FR. u. R. nicht die Reaktion (p_H bleibt 1,5—2,0) (s. Abb. 226). Gallen- und Pankreasfunktion ist hier ungehemmt; hohe Pepsinverdauung ist nachzuweisen. Das gleiche Ereignis fand sich bei reiner totaler Durchleitung von Galle und Pankreassaft durch den Magen, wenn die Pylorusfunktion erhalten blieb (s. Abb. 226).

Die Anwesenheit der Galle im Magen ist wie in vitro an sich chemisch wenig von Bedeutung; ihre geringe neutralisierende Wirkung wird durch ihre Reizung der Pars pylorica und daraus resultierender leichter Steigerung der HCl-Produktion wieder wettgemacht oder evtl. gar übertrumpft. Der erhaltene Pylorus läßt eine stärkere Hemmung von seiten des Duodenums oder tieferer Dünndarmabschnitte nicht zu.

Bei der einfachen G.-E. ist die Funktion des Pylorus ausgeschaltet, ob er verschlossen ist oder nicht. Die reflektorische Minderung der HCl-Produktion tritt also immer ein.

SCHMILINSKY[1]) beabsichtigte durch Einleitung der gesamten Duodenalsäfte in den Magen eine direkte chemische Abstumpfung bzw. Neutralisation des Magenchymus zu erreichen. Er durchschnitt das oberste Jejunum und pflanzte den oralen Stumpf hoch, den aboralen tiefer in den Magen ein. Tatsächlich gelingt so die gewünschte totale Durchleitung. Der Effekt dieser „inneren Apotheke" ist aber bei der Kompliziertheit der Verhältnisse wesentlich anders, wie die aufklärenden Versuche ENDERLENS es so interessant ergaben: Der Duodenalsaft macht chemisch nur eine geringe Abstumpfung. Er reizt seinerseits den Säurewecker, die Pars pylorica, wegen seines dauernden Durchflusses offenbar stärker als bei der einfachen G.-E. Trotz der reflektorischen Herabsetzung der HCl-Produktion, die durch den Übertritt des Magenchymus in das Jejunum entsteht, macht dieser genannte Reiz eine immerhin soweit gesteigerte HCl-Abscheidung, daß sogar das p_H-Bereich der Pepsinverdauung erreicht werden kann (s. Abb. 226).

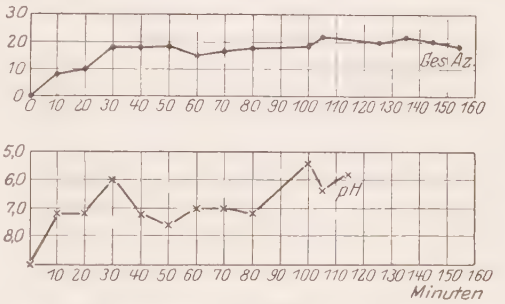


Abb. 229. *Normale G.-E.* W. (522). Vor 1 Jahr G.-E., jetzt beschwerdefrei. Röntgen: normale G.-E. Subacidität. Starker Gallerückfluß. Wenig Schleim. Blaufärbung nach 45 Minuten verschwunden. Sekretion nach $2^1/_2$ Stunden beendet. Keine freie Salzsäure.

Auch am gastroenterostomierten Menschen sind eine große Menge von Magensaftuntersuchungen vorgenommen worden. Mit Hilfe des EWALD-BOASschen Probefrühstückes wurden vergleichende Prüfungen vor und nach der Operation durchgeführt. Diese einmaligen Ausheberungen ergaben jedoch nur in groben Zügen einige Auskunft, die sich diagnostisch und zur Klärung der Heilungsbedingungen des Ulcus verwerten ließen. Im großen und ganzen wurde auch auf diese Weise bereits eine Subacidität festgestellt. BERBERICH[2]) fand interessanterweise an einem großen Material unserer Klinik, daß in der ersten Zeit nach der Operation Anacidität und Subacidität bestand, die im Laufe der Jahre mehr und mehr einem normaleren Verhalten Platz machte. Nach 4—5 Jahren kann man nach BERBERICH mit der Rückkehr etwa normaler Säurewerte rechnen.

[1]) SCHMILINSKY: Zentralbl. f. Chir. 1919, Nr. 25.
[2]) BERBERICH: Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. 119. 1920.

Unsere Aciditätskurven, nach Alkoholreiztrunk mit fraktionierter Ausheberung an gastroenterostomierten Patienten gewonnen, ergaben übereinstimmende Befunde mit den beschriebenen Tierversuchen von Katzenstein und von Enderlen-Freudenberg-v. Redwitz. Die Abb. 229 gibt ein typisches Beispiel ab. Sie zeigt bei etwa normaler Länge einen gleichmäßigen Verlauf der Gesamtsäure in subaciden Werten. Von Zeit zu Zeit zeigt sich eine rasche, kleine Zacke in den p_H-Werten, welch letztere sich allgemein zwischen 7,5 und 6,5 halten. Die Zacken sind wohl durch einzelne stärkere Austreibungsschübe zu erklären. Im allgemeinen laufen die Kurven der p_H und der Gesamtacidität parallel.

Die fraktionierte Ausheberung bestätigt weiterhin den hydrodynamischen Entleerungstyp, wenn die Patienten im Sitzen untersucht werden. Die blaue Farbe des Ausgeheberten verschwindet schneller als beim Normalen, aber langsamer als beim resezierten Magen. Frühzeitig erkennen wir an der grünen Farbbeimengung den duodenalen Rückfluß. Fast stets gelingen aber einzelne Proben oder eine Reihe solcher, die keine oder nur geringe Gallefärbung zeigen und einwandfreie Bestimmungen der freien Säure, der Gesamtacidität und der p_H zulassen. Bei starken Gallebeimengungen, die dazu oft von Trübungen begleitet sind, ist die freie Säure und die p_H nicht bestimmbar.

Schleimbeimengungen geben bei der einfachen Gastroenterostomie nicht oft zu Störungen Anlaß. Für die Gastroenterostomie ist der Umfang der durch das Einfließen von Duodenalsaft im Magen möglichen Fettverdauung und Zuckerspaltung [Dagajew[1])] zu gering, als daß er als vorteilhafte Entlastung des Magens aufgefaßt werden könnte. Der Gesamtstoffwechsel ist ungestört.

2. Die Resektion des Pylorusringes (einschließlich Finney).

In der Chirurgie existiert eine, wenn auch wegen ihrer zu großen Rezidivgefahr nur noch von wenigen geübte Operation, die sog. serviettenringförmige Resektion des Pylorusringes allein. Es finden sich an Tier und Mensch folgende Veränderungen: die Form des Magens ist nur wenig alteriert. Es besteht eine organische Insuffizienz des neuen Ausgangs an Stelle des Pförtners. Ich verweise auf frühere Stellen dieser Arbeit, wo ich bereits die verschiedenen Formen des Ausfalls der Pylorusfunktion und die allgemeinen Folgen für Motilität und Sekretion besprochen habe. Auf dem alten Wege verlassen bei der isolierten Resektion des Pylorusringes und der zirkulären direkten Wiedervereinigung der beiden Stümpfe die Speisen nach dem hydrodynamischen Entleerungstyp den Magen; d. h. ungenügend chymifizierte, stark saure Ingesta strömen ungehemmt durchs Duodenum. Der Hirsch-Meringsche Reflex kann nicht wirksam werden. Wohl aber gibt es eine starke mechanische und chemische Reizung des Duodenums (die evtl. zum Ulcus führen könnte) und infolgedessen vielleicht (stärkere Säurekonzentrationen wirken nicht mehr erregend auf das Duodenum) eine kräftige reflektorische Hemmung der Salzsäureproduktion vom Duodenum her, ähnlich wie bei der G.-E. Der Rückfluß von Duodenalinhalt in den Magen spielt während der Magenverdauung nur eine geringe Rolle: er müßte gegen den Strom erfolgen; er würde sonst eine gewisse Reizung des Säureweckers verursachen können. Vielfach jedoch ist der Magen entleert, lange bevor der Ablauf der wohlerhaltenen ersten und zweiten reflektorischen Phase abgeschlossen ist. Die so entstehende Leersekretion, d. h. die Abscheidung eines reinen, hochaciden Magensaftes, seine ausbleibende Nivellierung und seine qualitativ unveränderte Austreibung ins Duodenum können gefährliche Faktoren für Geschwürsbildungen

[1]) Dagajew: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 26. 1913.

oder andere Entzündungen sein. Eine nach Beendigung der Speiseentleerung aus dem Magen verstärkt auftretende Regurgitierung von Duodenalinhalt vermag überdies die Pars pylorica zu vermehrter indirekter Säureproduktion während der genannten Leertätigkeit zu reizen.

Ich habe nun noch sowohl bei dieser schmalen ringförmigen Pylorusresektion wie auch beim Billroth I folgende Beobachtung gemacht (Abb. 230): Wenn das Duodenum frei von pathologischen Veränderungen ist und bei der Resektion bis dicht an den Pylorus erhalten bleibt, so zeigt der Bulbus duodeni seine qualitativ normale Funktion, quantitativ jedoch derart gesteigert, daß das beobachtende Auge, durch diese abnormen Vorgänge geschärft, das Prinzipielle derselben auch am normalen Bulbus besser bemerkt: der Bulbus füllt sich so stark, daß er wohl die doppelte Größe annimmt. Es tritt dann am Ende des Bulbus, und zwar stets an der gleichen Stelle, ein vollständig durchschnürender sphincterartiger Abschluß ein, alsdann eine systolische Kontraktion des ganzen Bulbus, welche eine oft ganz fehlende, sonst nur geringe Austreibung abwärts ins weitere Duodenum, in der Hauptsache aber eine retrograde Entleerung zurück in den Magen bewirkt. Dieses Spiel ist meist viel schneller als in der Norm. Es ist offenbar ein zweiter schwächerer, in seiner Art aber durchaus der Pylorus- und Antrumfunktion vergleichbarer Sphincter-mechanismus: Sphincter bulbi duodeni. Wie gesagt, ist dieser Sphincter auch am normalen Magen tätig; bei oberhalb gelegenen Reizquellen und unverändertem Bulbus können spastische Verschlüsse von verschiedener Stärke und Dauer an ihm beobachtet und ähnlich wie ein Pylorusspasmus symptomatologisch verwertet werden. Für die Regelung der Motilität und Sekretion spielt er natürlich ebenfalls eine ähnliche, wenn auch viel schwächere Rolle wie der Pylorus. Er mildert die allzu rapide Ausschüttung, da er sich beim Eintritt des sauren Magenchymus in die tieferen Duodenalabschnitte schließt. Wieweit reflektorische Sekretionsänderungen parallel gehen, ist noch nicht studiert.

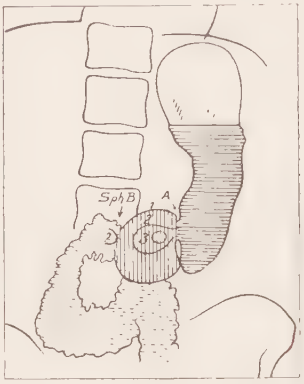


Abb. 230. Magenresektion nach Billroth I: Oraler Resektionsschnitt von der großen Kurvatur her zur Hälfte geschlossen; aboraler Resektionsschnitt liegt unmittelbar hinter dem Pylorus. Ziemlich rasche Entleerung. *A* Anastomose; Bulbus duodeni größtenteils erhalten, stark dilatiert, zeigt ebenfalls Kontraktionsspiel. *1, 2* u. *3* einzelne Phasen; *Sph B* Sphincter bulbi. (Nach Goetze.)

Ganz ähnlich wie die Pylorusresektion verhält sich die *Gastroduodenostomie* (Abb. 231) bzw. die *Finneysche Operation*. Hier werden mit oder ohne Durchschneidung des Pylorusringes selbst die unmittelbar benachbarten Teile des Magens und Duodenums miteinander anastomosiert. Die Operation ist in Deutschland selten, in Amerika etwas häufiger. Finney[1]) selbst berichtet über 4 Fälle von Ulcus duodeni, die er mit Probefrühstück und Titration nachuntersuchte. Vor der Operation fand er durchschnittlich in diesen Fällen freie Säure und Gesamtacidität = 73 : 96,

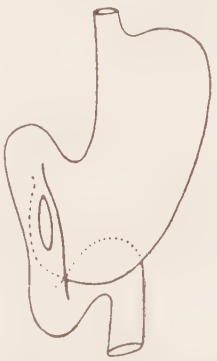


Abb. 231. Schema der Gastroduodenostomie; bei Finney würde der Sporn zwischen Pylorus und Anastomose ebenfalls durchtrennt sein. (Nach Goetze.)

[1]) Finney u. Friedenwald: Surg., gynecol. a. obstetr. Chicago. März 1914.

nach 1 Monat 62 : 78, nach 2 Monaten 47 : 57, nach 4 Monaten 38 : 49, also erheblich höhere Werte als nach Gastroenterostomie.

3. Die Resektion nach Billroth I und II.

Die *Form* des Resektionsmagens nach *Billroth I* (Abb. 232) hängt hauptsächlich von der Größe des resezierten Stückes ab. Die Entfernung des Pylorusringes allein ändert wenig an der Form, wenn man eine mittlere Retentionskraft des neuen Ausgangs voraussetzt, d. h. eine Kraft, die eine wenigstens kurzdauernde volle Auffüllung des Magens gestattet. Bei typischer radikaler Resektion der ganzen Pars pylorica finden wir oft keil- oder kommaförmige, nach dem Ausgang zu schmäler werdende Magenreste vor. Sie stehen gestreckt oder in sanftem Bogen nach rechts unten zur Gegend der Leberpforte ziehend im Röntgenschattenbild des oberen Bauchraumes oder laufen auch senkrecht, links der Wirbelsäule nach abwärts, dadurch, daß die Narben des Operationsgebietes das Duodenum nach links herüber gezogen haben. Viele Chirurgen bevorzugen bei der radikalen Resektion mit Recht eine

Abb. 232. Schema der Magenresektion nach Billroth I. (Nach Goetze.)

Abb. 233. Schema der Resektion nach Billroth II - Reichel. (Nach Goetze.)

ausgedehnte Entfernung der kleinen Kurvatur bei einer gewissen Schonung der Majorseite. Die dabei notwendige Längsnaht der kleinen Kurvatur schrumpft beim natürlichen Heilungsvorgang stets um einen gewissen Betrag. Es resultiert daraus eine relative Verlängerung der großen Kurvatur und dadurch eine leichte Sinusbildung vor dem Ausgang (Abb. 230). Gerade diese Magenformen ähneln oft sehr weitgehend einem *Billroth II*. Beim *Billroth II* (Abb. 233), für den sinngemäß ebenfalls die Ausdehnung der Resektion und die Sinusbildung durch Schrumpfung der genähten kleinen Kurvatur die gleiche Rolle spielt wie beim *Billroth I*, geht der abführende Schenkel vom Magenausgang nicht kreuzend über die Wirbelsäule, sondern sogleich nach abwärts, völlig links von der Wirbelsäule bleibend (Abb. 234 bis 236); sein zuführender Schenkel füllt sich normalerweise beim Menschen nicht mit Röntgenbrei: Die genannte Sinusbildung hat beim *Billroth I* eine Milderung der allzu raschen Entleerung, allerdings vorwiegend nur der späteren Austreibungsperiode zur Folge; auch eine geringe Milderung der Leersekretion ergibt sich daraus. Der *Billroth I*-Magen besitzt eine größere Neigung zur Sturzentleerung und zur Stenose; die Anfänge dazu beobachtet man häufiger als beim *Billroth II*. Die *Entleerung* verläuft sowohl beim *Billroth I* wie beim *Billroth II* nach dem hydrodynamischen Typ; es gibt außer der gefährlichen künstlichen Stenosierung kein operatives Mittel beim *Billroth I*, die anfängliche allzustarke Ausschüttung ungenügend vorbereiteter Speise zu dämpfen, beim *Billroth II* dagegen können wir mit einer *künstlichen Sinusbildung*, die wir

außer der speziellen Resektion und Naht der kleinen Kurvatur vor allem durch eine partielle Verschlußnaht des Resektionsquerschnittes von der großen Kurvatur her erreichen, viel wirksamer von Anfang an die Austreibung verzögern und

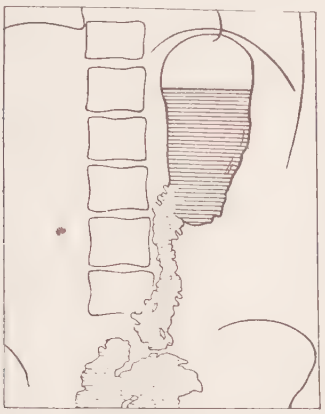


Abb. 234. Mittelgroßer Magenrest nach Resectio Billroth II, schematisch. Gute Auffüllung, leichte Keilform, Schleimhautrelief der großen Kurvatur angedeutet. Mäßig rasche, kontinuierliche, später langsamere, unterbrochene Entleerung, beginnend nach fast vollendeter Füllung, beendigt nach 1—2 Stunden. (Nach Goetze.)

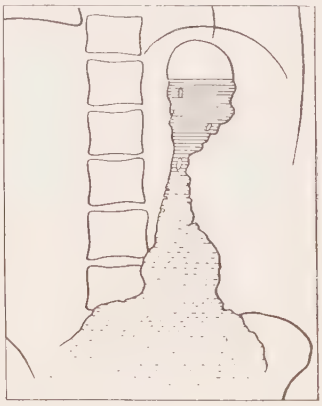


Abb. 235. Der gleiche Magenrest wie bei Abb. 234, bei zu geringer Retentionsfähigkeit; schematisch. „Hungermagen"; ungenügende Entfaltung, verstärktes Schleimhautrelief, rapide Austreibung, beginnend nach den ersten Eßlöffeln; Dilatation des Dünndarmes. (Nach Goetze.)

reduzieren (Abb. 237). Nicht immer, aber doch sehr oft, sehen wir bei dieser Methodik sogar rhythmische Austreibung auch in der ersten, sonst rapidesten Periode der Entleerung. Wenn auch im künstlichen Sinus kleine Reste manchmal $^1/_2$ Stunde lang verweilen, so ist darin kein Fehler zu erblicken, auch nicht für die Sekretion, denn die Gesamtentleerungszeit ist nach $1—1^1/_2$ Stunden normalerweise abgeschlossen. Die gute Wirkung der künstlichen Sinusbildung erklärt sich auf die gleiche Weise wie die der G.-E. Dementsprechend ist auch die retrokolische Lage von Bedeutung für die Erreichung dieses Zieles. Da die Pars pylorica fehlt, *fehlt* dem *Billroth I* und dem *Billroth II* bei normaler Anastomose auch jegliche ringwellenförmige *Peristaltik*; dennoch ist mit Hilfe der Systole, die ja eine Eigenschaft des Gesamtmagens ist, auch im Liegen eine prompte Austreibung möglich. Auch für den resezierten Magen, dem der fälschlich sog. Motor, der Canalis egestorius, die Pars pylorica, fehlt, ist im ganzen genommen die Systole die wichtigste Austreibungskraft, wenn auch am aufrechten Patienten der physi-

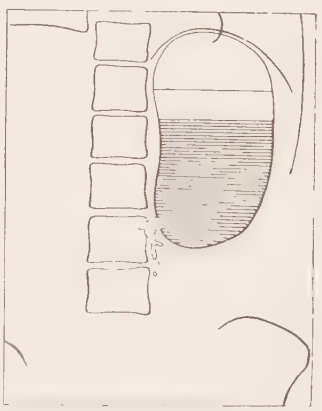


Abb. 236. Der gleiche Magenrest wie bei Abb. 234 bei zu starker Retentionsfähigkeit; schematisch. Sekundäre Dilatation mit mäßiger Sekretschicht. Glatte große Kurvatur ohne Schleimhautrelief, unterbrochene Austreibung, beginnend erst längere Zeit nach vollendeter Auffüllung. (Nach Goetze.)

kalische Inhaltsdruck, die Hydrodynamik, der Entleerung sein äußeres Gepräge gibt. Für den allerdings häufigsten Sonderfall der Austreibung im Stehen wäre die Systole bei offener Anastomose am tiefsten Punkt überflüssig.

Der bei der typischen Resektion übrigbleibende Rest des Bulbus duodeni tritt beim *Billroth I* in Form und Funktion nur wenig hervor. Je mehr von ihm erhalten wurde, desto mehr zeigt sich das charakteristische Sonderspiel des Sphincter bulbi duodeni. Beim *Billroth II* ist die Neigung zur Stenose sehr gering, da von vornherein große Anastomosenringe unbehindert angelegt werden können. Bei der noch viel geübten Verwendung der ganzen Magenresektionswunde oder ihres unteren Teiles zur Anastomose sehen wir dagegen sehr häufig, eigentlich typisch, die allzu rasche und restlose Entleerung; wie gesagt, vermag die künstliche Sinusbildung im Verein mit der retrokolischen Anastomose meist eine gute Milderung solcher Sturzentleerung zu erzeugen.

Die *Sekretion* des Magens wird durch eine typische radikale Resektion der ganzen Pars pylorica in typischer Weise geändert. *Am wichtigsten für ihr Verständnis ist der Ausfall des „Säureweckers", der Ausfall der retinierenden und regulierenden Kraft des Pylorus und der verstärkte Reiz der Ingesta auf das Duodenum oder das Jejunum.* Smidt studierte die reine Sekretion solcher Restmägen an Hunden, denen er neben dieser Resektion einen Pawlowschen kleinen Magen angelegt hatte:

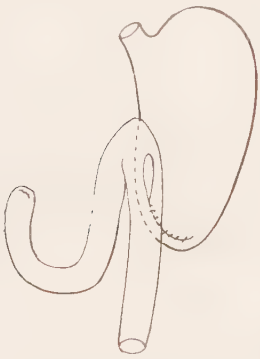


Abb. 237. Resektion nach Billroth II-Goetze. (Nach Goetze.)

Da die rezeptorische Fläche für die Reize der chemischen Erreger durch Resektion fortgefallen war, kam auch die *ganze II. chemische Sekretionsphase zum Wegfall.* Die I. psychisch-reflektorische Phase dagegen erwies sich als völlig erhalten für die Nahrungsmittel Fleisch und Brot. Die Sekretmenge war auf die Hälfte gegenüber der Norm gesunken; die Gesamtacidität war unverändert geblieben. Die Sekretionsdauer war ebenfalls auf die Hälfte der Zeit herabgesetzt. Die Verdauungskraft erwies sich als etwa normal. Nach Milch dagegen war die Sekretmenge beim *Billroth I* auf $^1/_5$ reduziert, und auch die Gesamtacidität war niedriger. Smidt[1]) erklärt das durch reflektorische Hemmung von den Brunnerschen Drüsen her; tatsächlich kommt auch kaum etwas anderes in Betracht, denn nach hinzugefügter Resektion auch des oberen Duodenums sowie beim *Billroth II* blieben die genannten hemmenden Einflüsse aus, und die Sekretion nach Milch war derjenigen nach Fleisch völlig gleich. Entsprechend der Erhaltung der Kraft der psychischen Reize gelang Smidt weiterhin der Nachweis, daß durch protrahierte Verfütterung der Nahrungsmittel in kleinen Gaben eine normale Saftmenge sich erreichen ließ. Diese Steigerung blieb jedoch nach protrahierter Milchgabe aus. Bei kombinierter Darreichung von Milch und Fleisch oder Brot bestimmte die Milchkomponente den Typ der Sekretion.

Nach Enderlen-Freudenberg-v. Redwitz, die mit Fistelhunden arbeiteten und die Aciditätsbestimmungen am Mageninhalt vornahmen, war am antrumlosen Billroth I-Magen die Säure nach Fleisch und Brot und Milch ziemlich gleichmäßig auf $p_H = 4{,}5 - 5{,}7$ herabgesetzt. Die Eiweißverdauung war dementsprechend schlecht, obwohl Pepsin genug vorhanden war; nur schwache tryptische Verdauung kam in Frage. Peptische Verdauung fehlte sowohl beim *Billroth I* wie beim *Billroth II* (s. Abb. 226).

[1]) Smidt: Arch. f. klin. Chir. Bd. 125. 1923.

Beim *Billroth II*-Magen waren die p_H-Werte nach den genannten Nahrungsmitteln 5,7—7,3, also nahe am Neutralpunkt. Die Verdauungswerte nach Mett übertrafen diejenigen beim *Billroth I* beträchtlich und erklärten sich durch reine Trypsinwirkung. Reichlicher Gallerückfluß ist im Gegensatz zum *Billroth I* fast stets zu beobachten. Hemmende Einflüsse von seiten des Darmes auch auf die erste Phase werden von den Autoren zur Erklärung des unterschiedlichen Verhaltens herangezogen. Der Gallerückfluß war beim *Billroth I* während der Magenverdauung geringer als beim Billroth II, nur in den Pausen war er reichlicher; er konnte jedoch bei dem Fehlen des Säureweckers, der reflexogenen Zone, nicht für eine Erhöhung der Säureproduktion wirksam werden. Mit einer gefährlichen Leersekretion braucht also weder beim Billroth I noch beim Billroth II gerechnet zu werden.

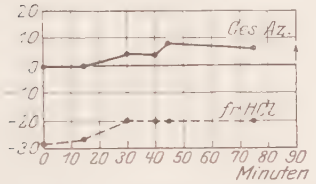


Abb. 238. *Normaler Billroth I.* M. (678). Vor 3 Jahren G.-E. (Ulcus duod.). Vor 4 Monaten radikale Magendarmresektion nach Billroth I (Stenose der G.-E., kein Ulcus). Jetzt beschwerdefrei. Nüchtern leer. Alkoholtrunk 200 ccm. Subacidität. Blaufärbung nach 30 Minuten verschwunden. Sekretionsdauer 90 Minuten.

Auch am magenresezierten Menschen liegen eine große Anzahl von Untersuchungen vor. Diese wurden bisher jedoch nur mit Hilfe des Ewald - Boasschen Probefrühstückes und gewöhnlicher Titration durchgeführt. Am bekanntesten sind die Ergebnisse von Lorenz und Schur[1]). Sie fanden starke Subacidität bei ihren Resektionen, wenn das ganze Antrum reseziert war. Mit wachsender Größe der Antrumreste stieg auch die Acidität; oft fanden sich sogar sehr hohe Säurewerte. Auch Smidt[2]) beobachtete höhere Säurewerte, hyperacide Werte nur an Patienten mit unvollständiger Antrumresektion. Nachträgliche radikale Resektion vermochte stets diese Patienten zur ausgesprochenen Subacidität zu bringen. Ein gleiches Verhalten der Sekretion am unvollständig antrektomierten Magen zeigt sich auch im Tierexperiment.

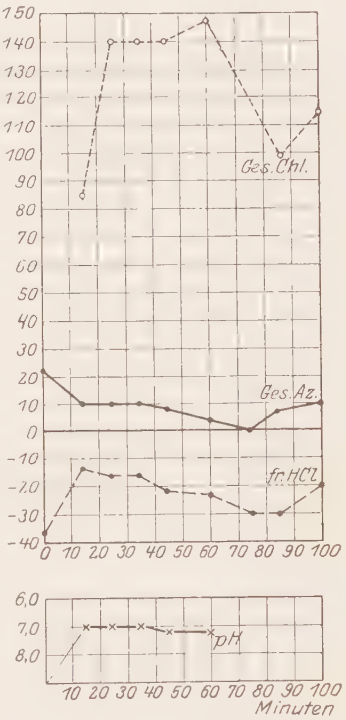


Abb. 239. *Normaler Billroth II.* U. (194). Vor fast 4 Jahren Billroth II mit Sinus (Ulcus ventriculi). Geringe Beschwerden. Röntgen: Normaler Billroth II-Magen, nach $2^1/_2$ Stunden leer. Blaufärbung nach 45 Minuten verschwunden. Mäßiger Gallerückfluß. Subacidität. Wenig Schleim. Sekretionsdauer 110 Minuten. Chlorwerte normal.

Enderlen-Freudenberg-v. Redwitz legen Wert auf eine Besonderheit des *Billroth II*-Magens gegenüber dem *Billroth I*-Magen. Das ist der durch den Blindverschluß des Duodenums entstehende *Blindsack*, in den die reinen Gallen- und Pankreassäfte abgeschieden werden, ohne daß es zur normalen Durchmischung mit dem Magenchymus kommen kann. Das Sekret tropfte beim *Billroth II* aus einer Duodenalfistel nur spärlich ab, zeigte aber eine stärkere (tryptische)

[1]) Lorenz u. Schur: Arch. f. klin. Chir. Bd. 119. 1921.
[2]) Smidt: Arch. f. klin. Chir. Bd. 130. 1924.

Eiweißverdauungskraft als normaler Duodenalinhalt. Die Galle- und Pankreassekretion scheint in keiner Weise durch die Duodenalausschaltung beeinträchtigt zu sein. Im Abschnitt über die Eiselsbergsche Pylorusausschaltung komme ich nochmals auf die Bedeutung dieser Blindsacksekretion zurück.

Wir fanden für *Billroth I* und *Billroth II* am *Menschen* keine wesentlichen Unterschiede. An zahlreichen Patienten prüften wir die Acidität mit Hilfe der *fraktionierten Ausheberung und des Alkoholreiztrunkes* nach, wobei vielfach neben der Bestimmung der freien Salzsäure und der Gesamtacidität durch Titration auch die p_H-Werte festgestellt wurden. Aus unseren Kurven ergibt sich in Übereinstimmung mit dem Tierexperiment, daß sicherlich die II. chemische Phase gänzlich ausgefallen ist. Dem entspricht die kurze Dauer der Sekretion, die nach spätestens 2 Stunden beendet ist (Abb. 238 und 239).

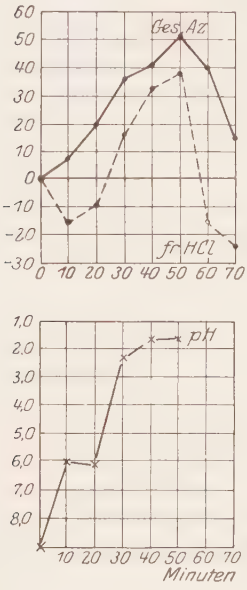


Abb. 240. *Partielle Antrumresektion.* Sch. (653). Vor 18 Tagen partielle Antrumresektion (blutendes Ulcus). Billroth II. Jetzt beschwerdefrei. Nüchtern leer. Alkoholtrunk 200 ccm. Leichte relative Hyperacidität. Blaufärbung nach 40 Minuten verschwunden. Sekretion nach 70 Minuten beendet.

Die Sekretmenge ist oft schwer nachweisbar, da die Motilität allzu ungeregelt ist. Vor beendeter Sekretion haben wir oft den Magen ganz entleert und so die Reizlösung ganz entfernt. Danach gewinnt man dennoch nur selten reinen Magensaft, weil die Beimengungen von Schleim und besonders der alsdann verstärkte Rückfluß von Duodenalinhalt jegliche Säurebestimmung unmöglich machen.

Aber auch die erste reflektorische Phase fanden wir niemals bei normalen Restmägen erhalten, obwohl sich am Nüchternsekret und auf abnorme Reize hin erweisen läßt, daß die Fähigkeit der Fundusregion zur Abspaltung auch hoher Säurewerte nicht verlorengegangen ist. Die auffallende Subacidität ist teilweise wohl durch einen relativ verstärkten Anteil der Neutralchloride zu erklären (Abb. 239).

Zu den genannten abnormen Reizen gehört natürlich auch das Ulcusrezidiv, bei dem wir selbst bei ganz ausgedehnten Resektionen sehr starke Hyperaciditäten beobachten können (s. pathol. Teil).

Vereinzelte Entnahmeproben zeigen bei geringer Beimengung von Duodenalinhalt oft kurze rasche Anstiege der p_H-Werte. Solange diese nicht für längere Zeit anhalten, braucht ein pathologischer Zustand nicht vorzuliegen. An unseren normalen *Billroth I*- und *Billroth II*-Mägen hielten sich die durchschnittlichen Werte für die Gesamtacidität zwischen 0 und 20, diejenigen für die freie Salzsäure meist unter 0, die p_H zwischen 6,5 und 7,5.

In einem Fall von unvollständiger Antrumresektion (Abb. 240) stiegen die Werte für freie Salzsäure auf 40, für die Gesamtacidität auf 55, für p_H von 6,2 auf 1,8 an, dabei war die Sekretionsdauer ziemlich erheblich verkürzt.

4. Die Pylorusausschaltung nach Eiselsberg (einschließlich palliative Ausschaltungsresektion).

Die Ausschaltung nach Eiselsberg hat längere Zeit als ein besonders wertvolles operatives Verfahren gegolten (Abb. 241); es besitzt heute, obwohl man es wegen seiner sehr hohen Gefahr des Ulcus pepticum jejuni allgemein ablehnt, gerade deswegen noch unser lebhaftes Interesse: man erwartet vielfach aus dem näheren Studium seiner Besonderheiten eine Klärung der Ulcusgenese.

Nach *Form* und *Motilität* ist der nach Eiselsberg ausgeschaltete Magen im Röntgenbild nicht vom *Billroth II* zu unterscheiden, weil sich in beiden Fällen der ausgeschaltete zuführende Schenkel vom Magen her normalerweise am Menschen nicht füllt, demnach röntgenologisch nicht zur Darstellung kommt.

Für die *Sekretion* besteht der wichtigste Unterschied darin, daß die Sekrete der blind ausgeschalteten Pars pylorica unverändert in das Duodenum, und umgekehrt der Gallen- und Pankreassaft leicht retrograd in diesen Blindsack eintreten können, ohne daß eine Vermischung mit Magenchymus in Frage kommt.

Im ausgeschalteten Pylorusblindsack findet sich neben den Pylorusdrüsen, also neben der gesamten reflexogenen Zone, auch stets ein nicht kleiner Bezirk von Fundusdrüsen.

Das *reine Magensekret* aus dem Pawlowschen kleinen Magen zeigt nach den Hundeexperimenten von Smidt nach Eiselsbergscher Ausschaltung eine ungestörte I. reflektorische Phase. Die II. Phase dagegen zeigt, besonders bei inkompletter Ausschaltung (d. h. wenn ein Teil der Pylorusdrüsenzone am Fundusmagen verblieb) eine Verstärkung der Säureproduktion bis aufs Doppelte, auch eine Verlängerung der Sekretionsdauer. Diese Steigerung fand sich nach Fleisch- und Brotgenuß; hingegen erzeugte Milchdarreichung eine mäßige Reduktion der Saftproduktion gegenüber dem normalen Vorversuch.

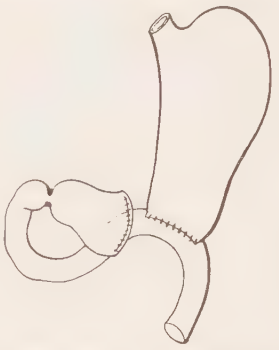


Abb. 241. Ausschaltung nach v. Eiselsberg mit Anastomosierung nach Reichel. (Nach Goetze.)

Enderlen-Freudenberg-v. Redwitz fanden bei ihren Fistelhunden nach Eiselsbergscher Ausschaltung die aktuelle Acidität des Magenchymus saurer als nach *Billroth II* und *Billroth I*, nämlich $p_H = 3{,}5—4{,}2$; das ist die ungünstigste H-Breite für Eiweißverdauung, die sich nach Mett denn auch als sehr schlecht fand, obwohl Pepsin reichlich vorhanden war. Die höhere Säureproduktion im Fundusmagen erklären die Autoren als bedingt durch Rückfluß von Gallen- und Pankreassaft in die blinde Pars pylorica; hier wird der Säurewecker gereizt, wie normaliter durch den Duodenalinhalt auch, und die Erregung der wenn auch abgetrennten Fundusdrüsenregion kann von hier aus auf dem Blut- oder Nervenwege zustande kommen. Auch Rückfluß von Magenchymus wurde mit Hilfe von Blaufärbung desselben konstatiert; am Menschen vermißten wir diesen (röntgenologisch) normaliter stets. Während also auf solche Weise zweifellos eine II. chemische Phase im isolierten Fundusmagen erzeugt wird, liegen ebensowohl die Bedingungen zu einer Hemmung der I. reflektorischen Phase vor, und zwar durch Einflüsse vom Darm her wie bei der G.-E. und beim *Billroth II* auch. Im ganzen genommen werden die normalen Säurewerte beim Eiselsberg jedoch nicht erreicht. Nach den Enderlenschen Kurven ist kaum ein Unterschied gegenüber dem *Billroth I* und der G.-E. (s. Abb. 226).

Im Blindsack des Pylorusmagens fanden Enderlen-Freudenberg-v. Redwitz eine geringfügige Abscheidung von allerdings hochacidem Magensaft, mit einer $p_H = 1{,}8—2{,}0$. In den Mettschen Röhrchen war dennoch die peptische Verdauung wegen allzu geringen Pepsins nur schwach. Die Erklärung ist bei der Anwesenheit von Fundusdrüsen im Blindsack einfach.

Die Produktion des Gallen- und Pankreassaftes scheint uneingeschränkt vor sich gehen zu können.

Wieweit der genannte Rückfluß von Galle und Pankreassaft und von Magenchymus, der schon am Hund unregelmäßig ist und von Zufälligkeiten abhängt (Enderlen usw.), auch beim Menschen unter normalen Bedingungen eine Rolle spielt, ist schwer zu sagen. Vieles spricht dafür, daß ihm beim Menschen primär keine Bedeutung zukommt.

Wichtig aber ist weiterhin noch die Feststellung von Enderlen und seinen Mitarbeitern, daß in den Spätstunden der Verdauung, also nach 8—9 Stunden, im Vergleich zum *Billroth I* und II noch ein Magenchymus von sauerer Beschaffenheit sich findet ($p_H = 3{,}6—3{,}7$); aber seine Eiweißverdauungskraft ist sehr gering. Demnach scheint der Fundusmagen noch zu einer stärkeren Sekretion vom ausgeschalteten Pylorusblindsack angeregt zu werden zu einer Zeit, wo der Magen bereits leer ist. Enderlen verweist im Zusammenhang mit dieser Leersekretion mit Recht auf die Arbeiten von Matthes[1]) und Langenskjöld[2]), nach denen die Darmschleimhaut bei Fehlen von Eiweiß- und Eiweißspaltprodukten, besonders von Peptonen, nicht nur gegen Pepsin, sondern auch gegen Trypsin nicht widerstandsfähig ist.

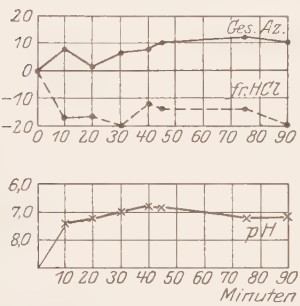


Abb. 242. *Normale Ausschaltung nach Eiselsberg.* Sch. (223). Vor 3 Jahren Ausschaltung nach Eiselsberg mit Sinusbildung (Ulcus duod.). Jetzt beschwerdefrei. Röntgen: Austreibung nach 2 Stunden beendet. Nüchtern leer. Alkoholtrunk 200 ccm. Blaufärbung nach 1 Stunde verschwunden. Kaum Gallerückfluß. Sekretion nach 90 Minuten beendet. Höchster Wert: Gesamtacidität 12 nach 75 Minuten.

Enderlens ergänzende Untersuchungen am Eiselsberg-Magen mit Duodenalfistel ergab im Duodenum eine träge Sekretion mit einer $p_H = 6{,}8$ und 8,5 und einer Verdauungskraft nach Mett von 1,0 bis 1,75 gegenüber 0,3 beim nicht magenoperierten Kontrolltier. Der im abgeschalteten Pylorusblindsack produzierte hochacide Saft ist also offenbar wegen seiner geringen Menge sehr schnell neutralisiert worden.

In unserem klinischen Patientenmaterial mit fraktionierter Ausheberung nach Alkoholreiztrunk finden sich bisher nur wenige Fälle mit beschwerdeloser Eiselsbergscher Ausschaltung.

Es fanden sich Aciditätskurven von ausgesprochen subacidem Charakter, nicht zu unterscheiden von denen nach einfacher G.-E. Der klinische Befund sprach für Ausheilung des Ulcusleidens (Ulcus duodeni) seit langer Zeit (Abb. 242).

Ich verweise jedoch auf den pathologischen Teil dieser Arbeit, aus welchem eine ausgesprochene Neigung zur Entwicklung eines Ulcus pepticum jejuni, vereint mit krankhafter Hyperacidität, hervorgeht. Diese allgemein anerkannte Tatsache hat zu einem Mittelding zwischen der Ausschaltung und dem *Billroth II* geführt, der *Ausschaltungsresektion* oder *palliativen Resektion*. Die manchmal infolge starker schwielig-entzündlicher Verlötung der Duodenalulcera mit den Nachbarorganen allzu schwierige Resektion des Ulcus selbst unterbleibt alsdann, es wird aber das ganze Antrum einschließlich Pylorus bis dicht an das Ulcus heran reseziert und die Stümpfe nach *Billroth II* versorgt.

Solange das Ulcus noch nicht abgeheilt ist, haben wir keinen Normalfall vor uns; wir können während der unvollendeten Ausheilung abnorme *Billroth II*-Kurven finden. Ist das Ulcus aber reizlos vernarbt, so liegen die motorischen und

[1]) Matthes: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 13. 1893 (zitiert nach Enderlen, Fr. u. R.).

[2]) Langenskjöld: Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 31. 1913 (zitiert nach Enderlen, Fr. u. R.).

sekretorischen Verhältnisse genau so wie beim *Billroth II*. Das gleiche gilt für die palliative Resektion beim hochsitzenden, allzu schwer resezierbaren Ulcus ventriculi.

5. Die Quere Resektion.

Die Quere Resektion (nach Riedel) gilt wegen ihrer klinischen Mißerfolge heutzutage nicht mehr als kunstgerecht. Auch ist sie wenig von theoretischem Interesse.

Die *Form*[1]) des querresezierten Magens ist abhängig einesteils von der Größe, anderteils von der Lage des resezierten zonenförmigen Mittelstückes. Besonders wichtig ist dabei die kleine Kurvatur, da sie wegen des dortigen Sitzes der Geschwüre und der dadurch bedingten Aufzehrung und Schrumpfung der kleinen Kurvatur meist in weitem Umfang verlorengeht. Es entstehen keilförmige steile Stierhornmägen mit dem Pylorus am tiefsten Punkt oder aber bei hochgradigem Verlust der kleinen Kurvatur beutelförmige Sackmägen (Abb. 243), bei denen der Pylorus hoch oben sogleich neben der Kardia liegt. Nur bei wenig umfangreicher gürtelförmiger Resektion bleibt annähernd die normale Magenform erhalten. Nur diese und die steileren Formen besitzen eine genügende *Motilität*, während mit zunehmender Beutelform die Hubhöhe und damit die verzögerte Austreibung zunimmt. Denn die *Kraft der Systole* ist stets, bald wenig, bald mehr, geschädigt, wie die vergleichenden Austreibungszeiten im Liegen und im Stehen ergeben [Goetze[2])]. Bis zu einem gewissen Grade werden die Folgen der geschwächten Systole durch eine begleitende *Pylorusinsuffizienz* wettgemacht. Diese geschwächte Schlußfähigkeit des Pylorus wird um so deutlicher, je näher die Resektion am Pylorus sitzt. In der gleichen Weise ist auch die ringwellenförmige *Peristaltik* erhalten, um so kräftiger und normaler, je mehr von der kleinen Kurvatur auf der Pylorusseite erhalten geblieben war. In vielen Fällen ist bei der Ausdehnung der wegfallenden Teile überhaupt nicht durch die Methode der direkten zirkulären Wiedervereinigung der Magenstümpfe eine befriedigende motorische Funktion zu erzielen. Leistungsfähig ist dann nur noch die Umwandlung in eine Billrothform. Es würde jedoch abwegig sein, wollte ich hier diese Ziele einer vergangenen Zeit näher erörtern.

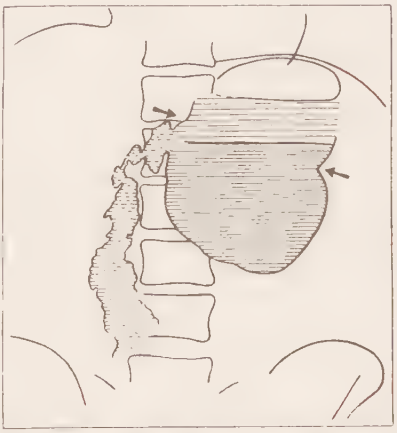


Abb. 243. Quere Resektion; beutelförmiger Magen ›‹ quere Nahtlinie; Pylorus nahe an Kardia, Undinenform. Stark verzögerte Austreibung. (Nach Goetze.)

Für die Studien der normalen *Sekretion* kommen nur die querresezierten Mägen ohne Stauung in Frage, bei denen größere Teile sowohl der Pars pylorica wie der Pars cardiaca zugleich fortgefallen sind. Die Verkleinerung der Pars pylorica hat weniger Bedeutung; dagegen zeigt sich sowohl am Tierexperiment wie beim Menschen der wachsende Einfluß auf die Säurereduktion mit zunehmender Ausdehnung des Fortfalls der Pars cardiaca. Nach den Untersuchungen von

[1]) Goecke: Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. 98. 1916.
[2]) Goetze: Vergleichende Motilitätsprüfung des Magens im Stehen und Liegen. Verhandl. Dtsch. Röntgenges. Bd. 11.

Faulhaber und v. Redwitz[1, 2]) und denen von Smidt findet sich im allgemeinen eine beträchtliche Herabsetzung der freien Salzsäure und der Gesamtacidität. So fand Smidt[3]) an 26 querresezierten Patienten durchschnittlich vor der Operation Werte von 23 für die freie Salzsäure und 44 für die Gesamtacidität, nach der Operation durchschnittlich 5 bzw. 21. Je ausgedehnter die Resektion, desto geringer die postoperative Acidität. Freie Salzsäure fand sich stets, wenn die Resektion ausschließlich in der Pars cardiaca lag. Im Tierexperiment ließ sich erweisen, daß bei geringerem Umfang der Querresektion etwa gleiche Säurewerte wie vor der Operation bestehen blieben (Enderlen, v. Redwitz), und nur bei groben Störungen des Verhältnisses der beiden Magenteile zueinander der Typus der Sekretion verändert wurde.

Beim Menschen jedoch, wo wir keine Sekretkurven, sondern nur Aciditätskurven des Mageninhaltes gewinnen können, spielen eben die sehr verschiedenartigen Motilitätsfaktoren und die allzu großen Unterschiede in der Größe und der Lage der Resektionsstücke eine so bedeutende Rolle, daß ungewöhnlich starke Differenzen dieser Aciditätskurven die Regel sind.

Die Verdauungszeit für gleiche Eiweißmengen ist am querresezierten Magen verlängert, entsprechend seiner Verkleinerung. Wir finden hier eine Übereinstimmung mit dem bekannten Chiginschen Gesetz, das hier bei der im großen ganzen, besonders im Tierexperiment wenig veränderten Retentionskraft des Pylorus seine Bedingungen erhalten hat, während bei der G.-E. und am *Billroth*-Magen die Speisen schon frühzeitig unverdaut den Magen verlassen.

An unseren wenigen Patienten mit beschwerdefreien Querresektionen fanden wir bei Alkoholmethylenblau-Probetrunk und fraktionierter Ausheberung ebenfalls sehr verschiedenartige Kurven. Es herrschte aber der Typus der Subacidität vor. Übergänge zum Pathologischen sind nicht selten, aber manchmal nur schwer als solche zu deuten. Gallerückfluß ist bei stärkerer Pylorusinsuffizienz gewöhnlich nur gegen Schluß der Austreibung zu beobachten. Bei rascher Austreibung findet sich auch nicht selten eine ausgesprochene Leersekretion.

II. Der pathologische operierte Magen.

Die Nachkrankheiten nach Magenoperationen können wir leicht in zwei Gruppen einteilen: *die der operativ-mechanischen und die der rezidiven Störungen.* Auch symptomatologisch unterscheiden sie sich recht gut voneinander, ebenso wie etwa eine rein narbige Pylorusstenose von einem Duodenalulcus.

A. Operativ-mechanische Störungen.

Die Operation als solche setzt unausbleibliche anatomische Veränderungen, z. B. ins Lumen des Magens einspringende Nahtwülste und besonders *Verwachsungen des Magens* mit seiner Nachbarschaft; solche Adhäsionen sind meist trotz ihrer oft großen Ausdehnung gänzlich symptomlos, sind also in diesem Falle normale Eigenschaften des operierten Magens; gerade die breit flächenhaften Verwachsungen stören die Funktion der Organe weniger als die zirkumskripten oder gar strangförmigen. Die Adhäsionen können nach zwei Richtungen hin pathologisch werden: sie fesseln einzelne Organteile an das parietale Peritoneum und rufen dann manchmal schmerzhafte Zerrungen hervor; oder sie knicken oder obturieren den Verdauungskanal und machen dann mit oder auch ohne

[1]) Faulhaber u. v. Redwitz: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 28. 1914, und Med. Klinik. 1914.

[2]) v. Redwitz: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 29. 1917.

[3]) Smidt: Arch. f. klin. Chir. Bd. 130. 1924.

Schmerzen Passagestörungen, Entleerungsverzögerungen mit ihren weiteren subjektiven Symptomen. Kirchbergsche Saugglockenmassage vermag nicht selten die schmerzhaften Verwachsungen zu dehnen. Unwegsamkeiten des Magendarmkanals erfordern nicht gar zu selten operative Durchtrennung der schuldigen Adhäsionsstränge.

Am wichtigsten unter den operativ-mechanischen Störungen sind die *Stenosen* des neuen Magenausganges. Bei gewöhnlichen Gastroenterostomien werden Undurchgängigkeiten der G.-E. bei offenem oder wieder offenem Pylorus meines Erachtens viel zu oft diagnostiziert. Die röntgenologische Feststellung der Durchgängigkeit muß mit viel Schwierigkeiten rechnen. Es ist Tatsache, daß wir bei Relaparotomien nur relativ selten eine Stenose bei der einfachen G.-E. finden, auch unter Berücksichtigung der Möglichkeit, daß sie, durch äußere Verzerrungen hervorgerufen, nach der völligen Freilegung nicht mehr nachweisbar wäre. Besondere röntgenologische Kunstgriffe und eine systematische kritische Nachprüfung der röntgenologischen Befunde intra operationem zwingen zu dieser Feststellung.

Bei der einfachen G.-E., ebenso bei der Anastomose nach *Billroth II*, kann ja mit Leichtigkeit eine primär zu eng angelegte Lichtung vermieden werden; wesentlich schwieriger liegt die Mechanik beim *Billroth I*. Nur bei sehr guter operativer Technik wird hier ein beträchtlicher Prozentsatz an postoperativen Stenosen vermieden. Es stehen uns genug Beobachtungen aus den Händen der verschiedensten Chirurgen zur Verfügung. Solche Stenosen können auch durch sekundäre Schrumpfung bei verzögerter Wundheilung und durch Abknickungen entstehen. Röntgenologisch ist die Stenose beim Billroth I und Billroth II leicht feststellbar: jede Peristaltik ist bereits, da sie in der Norm fehlt, als krankhaft zu betrachten; es fehlt in solchen Fällen der Druckschmerzpunkt und die Summe der sonstigen direkten und indirekten Ulcuszeichen. Schon bei Austreibungszeiten von mehr als 1 -$1^1{}_2$ Stunden im Stehen zeigen die *Billroth*-Mägen meist deutliche Retentionsbeschwerden. Abhilfe kann nach Ablauf einiger Monate post operationem nur auf chirurgischem Wege erhofft werden.

Weniger zu fürchten sind die *Sturzentleerungen*, wenigstens beim *Billroth I* und *Billroth II*. Das Gefühl des Heißhungers kann sehr unangenehm werden. Zumal wenn die Sturzentleerung bei nicht anaciden Mägen (G.-E., Eiselsberg) vorkommt, kann allein zu ihren Lasten ein unerträglicher Heißhunger mit momentan eintretender völliger Arbeitsunfähigkeit, mit großer Aufregung, Schwäche und Zittern am ganzen Leibe eintreten. Auch der Schlaf kann sehr darunter leiden. Auf die *Gefahren der ulcuserzeugenden Leersekretion* ist schon mehrfach hingewiesen worden.

Die Beschwerden der rapiden Magenentleerung können weitgehend dadurch gebessert werden, daß man die Patienten sofort nach der Mahlzeit auf dem Rücken liegen läßt. Auch die Nahrungsaufnahme bereits in linker Seitenlage kann in schweren Fällen nötig sein. Besser ist es, solchen Sturzentleerungen so weit wie möglich durch operative Sinusbildung (Goetze) vorzubeugen. Man mildert damit zugleich nicht unerheblich die Gefahren der Leersekretion.

Circulus vitiosus, Invagination des Magens in die G.-E.-Schlinge, oder der G.-E.-Schlinge in den Magen oder innere Einklemmung des Dünndarms durch den Mesokolonschlitz seien nur erwähnt; es handelt sich um akute Zustände von Ileuscharakter; sofortige chirurgische Hilfe ist unbedingt notwendig.

B. Rezidive Störungen.

Die geänderten motorischen Funktionen haben, wie schon oftmals betont, sehr bedeutenden Einfluß auf den Chemismus des Magens und der benachbarten

Darmteile. Soweit solche Veränderungen regelmäßig mit Beschwerdelosigkeit einhergehen, können sie wohl als relativ abnorm, aber keineswegs als krankhaft bezeichnet werden. In manchen Dingen allerdings bleiben Zweifel über die Harmlosigkeit gewisser Teilfunktionen bestehen; so über den *Gallerückfluß* in den Magen. Nützen kann er keinesfalls. Meist ist er fast bedeutungslos. Er kann aber auch für manche Formen der Übelkeit, ja des Erbrechens angeschuldigt werden. Auch Haberer[1]) u. a. sind dieser Meinung. Wer der Meinung ist, daß der Galle- und Pankreassaft-Rückfluß, wenn leicht möglich, beseitigt werden sollte, hat beim *Billroth II* und auch bei der G.-E. die freie Wahl, ihn durch eine schnell hinzugefügte Enteroanastomose der Fußpunkte des zu- und abführenden Dünndarmschenkels auf ein Minimum zu beschränken. Nach unsern heutigen Vorstellungen von den Aciditätsverhältnissen des operierten Magens und ihrem Zustandekommen kann ein Nachteil in einer solchen Enteroanastomose (gesteigerte Gefahr des U. p. j.) nicht mehr erkannt werden.

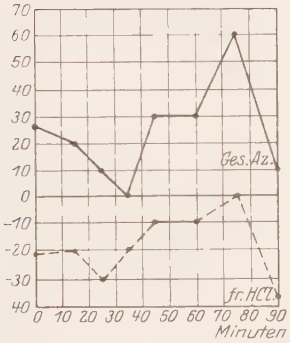


Abb. 244. *Billroth II mit mäßiger Stenose.* B. (198). Vor 4 Jahren radikale Resektion Billroth II (Ulcus kl. Kurv.). Röntgen: Nach $^1/_2$ Stunde nur wenig entleert. Kein Anhalt für Rezidiv, fast beschwerdefrei. Nüchtern 60 ccm gelber Saft. Gesamtacidität 26. Alkoholtrunk = 200 ccm. Blaufärbung blieb 75 Minuten bestehen. Dann Erbrechen. Langsamer Anstieg der Gesamtsäure wegen Stenose bis auf 60 nach 75 Minuten; keine freie Säure.

Eine *Ausgangsstenose* beeinflußt die Aciditätskurve des operierten Magens in gleicher Weise wie am nichtoperierten Magen. Es kommt zu einer verlängerten Sekretionsdauer und zu einer allmählich ansteigenden Acidität durch Ansammlung gebundener Säure, die in den späten Stadien abnorm hohe Werte erklimmen kann; die freie Säure ist dabei meist gering oder gar nicht vorhanden, die p_H-Werte liegen tief, d. h. nahe dem Alkalischen. Vielleicht besteht dennoch die Gefahr, daß ein bestehendes Ulcus nicht ausheilt oder gar, daß ein neues entstehen kann, zumal bei der Schwächung der triturierenden Kräfte eine erhöhte Verletzungsmöglichkeit der Schleimhaut des engen Ausgangs nicht von der Hand zu weisen ist (Abb. 244).

Nicht weniger verhängnisvoll kann sich auch die oft hochgradige *Retentionsinsuffizienz* der Anastomose auf die Sekretion auswirken.

Trotz Subacidität finden sich hohe p_H-Werte, da der eingeführte bindungsfähige Mageninhalt bald entleert ist und der rein abgeschiedene Magensaft mehr hervortreten kann. Der dauernd abgesonderte Schleim hat ebenfalls wegen der raschen Austreibung alles Inhaltes keine genügende Zeit, die wenn auch an Menge geringe, aber doch hochkonzentrierte Säure zu binden (Abb. 245).

Therapeutisch kommt hier die Speiseeinnahme und -verdauung im Liegen als wenig ideales Hilfsmittel in Frage. Praktisch brauchbarer erwies sich uns die Verhütung der Sturzentleerung durch *operative Sinusbildung.* Die wenn auch kleinen Schleimmengen, die sich hier während der Leersekretion vermehrt aufhalten, ohne daß man je von einer Stauung reden könnte, haben ein gutes Bindungs- und Pufferungsvermögen. Ich halte diese Teilfunktion des der Anastomose vorzuschaltenden Sinus im Interesse einer Aciditätsmilderung der Leersekretion für relativ wenig wichtig beim *Billroth II* und *Billroth I*, für sehr wichtig bei der G.-E., dem Eiselsberg und auch den palliativen Ausschaltungs-

[1]) v. Haberer: Referat IV. Tagung Verdauungs- und Stoffwechselkrankh. 1924.

resektionen; bei der G.-E. entsteht diese Sinusfunktion meist von selbst; man sollte sie nicht durch besondere Bemühungen, die G.-E. an den tiefsten Punkt des Magens zu legen, vereiteln, bei der palliativen Resektion haben wir, solange das abgeschaltete Ulcus noch nicht mit all seinen reizerzeugenden Faktoren abgeheilt ist, mit ähnlichen Sekretionsverhältnissen zu rechnen wie bei EISELSBERG (Abb. 242).

Die Pathologie der motorischen und verdauungschemischen Leistungen des operierten Magens, soweit sie die *eigentlichen Rezidivstörungen* betrifft, können wir vorerst nur am Menschen studieren, wenn es auch im Tierexperiment gelungen ist, unter eigenartigen Bedingungen Ulcera peptica jejuni zu erzeugen.

Unter der Rubrik der rezidiven Störungen des operierten Magens besprechen wir die nach der Operation *neu auftretenden Geschwüre am Magen oder am Darm*, die *chronische Gastritis* und *Funktionsstörungen* verschiedener Art.

Diese letzteren seien sogleich vorweggenommen. Es kann sich um Störungen handeln, die nur sekundär den Magen mitergreifen und nur infolge des großen Erlebnisses der Operation auf den Magen als primären Ausgangspunkt bezogen werden. Magenbeschwerden können z. B. trotz Fehlens eines Rezidivs bei Lungentuberkulose, chronischer Appendicitis, kleinen Bauchbrüchen, Gravidität und vielen anderen Erkrankungen als führendes Symptom auftreten. Man vergesse dabei nicht, daß auch ein mit vollem Erfolg operierter Magen besonders leicht sich seinem Träger bemerkbar machen kann.

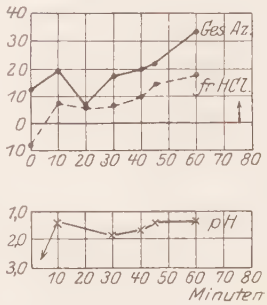


Abb. 245. *G.-E. mit Sturzentleerung.* R. (87). Vor 4 Jahren G.-E. (Ulcus pylori). Jetzt geringe Beschwerden. Nüchtern leer. Alkoholtrunk 300 ccm. Blaufärbung nach 10 Minuten verschwunden. Subacidität; allmählich ansteigende Werte bis 35 Gesamtacidität. Dabei p_H dauernd sehr hoch wegen rapider Entleerung.

Die Schwierigkeit, heute schon feste allgemein gültige Regeln in diesem Kapitel anzugeben, bedingt vorläufig noch den Wert von Einzelbeobachtungen.

Ich hatte eine 45jährige Patientin, die von bester internistischer Seite zu uns verlegt wurde, da sie bei erheblichen Magenbeschwerden stark abmagerte. Sie hatte vor Jahren wegen Ulcus eine G.-E. bekommen. Der Magen war hypotonisch, zeigte relativ seltene, tiefe peristaltische Wellen, die einen krampfenden Charakter boten, und warf nur durch den Pylorus aus, nichts durch die G.-E. Kein Druckschmerz im Bereich des Magenschattens. Wir konnten uns zu keiner sicheren Diagnose entschließen, doch war eine Probelaparotomie dringend notwendig. Am Pylorus und an der G.-E. fanden sich nur starke Verwachsungen von etwas schwieligem Aussehen. Endlich entschlossen wir uns, da wir in Erinnerung an einige Erlebnisse ein okkultes Ulcus hinter den Adhäsionen verborgen wähnten, zu einer ausgedehnten, die G.-E.-Schlinge miteinbegreifenden Resektion, die ich nach *Billroth I* beendigte. Am Präparat fand sich nichts Krankhaftes. Die Kranke starb nach glatter Heilung eine Reihe von Wochen später in der psychiatrischen Klinik an Darmtuberkulose, wie überraschenderweise die Sektion ergab. Der Magen war in Ordnung.

Man sieht hieraus, daß es trotz größter Bemühungen gelegentlich nicht glückt, derartige akzessorische Leiden anamnestisch oder klinisch herauszufinden.

Die *eigentlichen Rezidive* gehen meist mit zweifellos dem Grundleiden entsprechenden *Beschwerden* einher; besonders charakteristisch sind die von der Nahrungsaufnahme abhängigen und die Magenverdauung begleitenden Schmerzen; sie strahlen nach dem Rücken oder zur linken Schulter aus, sind gürtelförmig oder mit ausgesprochenem Hautzonencharakter. Neurotische Stigmata können der Diagnose förderlich sein. Für die Anamnese möchte ich es als besonders wertvoll bezeichnen, festzustellen, ob nach der Operation ein größeres Intervall von Beschwerdefreiheit, vielleicht gar vereint mit einem normalen objektiven Untersuchungsbefund, vorhanden war. Es lassen sich alsdann neu bzw. wieder auftretende Beschwerden ähnlicher Natur, wie wir sie vom gewöhnlichen Ulcusleiden kennen, wesentlich stringenter als echtes Rezidiv des Grundleidens ansprechen. Es ist andererseits

Haberer[1]) wohl Recht zu geben, wenn er gerade für die nicht radikalen Operationen eine typische beschwerdefreie Anfangszeit von Monaten, ja bis zu 1 oder 2 Jahren als Regel oder doch häufiges Vorkommnis ansieht, aus welchem man nicht viel Sichers für die weitere Prognose stellen dürfe.

Weiterhin zeigt sich allgemein bei Rezidiven eine erneute Empfindlichkeit gegen gewisse Speisearten, süß-saure Fruchtspeisen, Schwarzbrot, Wein usw.), welche charakteristischerweise beim kompleten oder drohenden Rezidiv plötzlich gar nicht mehr vertragen werden. Recht wichtig ist auch die unbehobene dauernde oder wechselnde Obstipation, die sonst so prompt nach guten Ulcusoperationen schwindet, noch mehr ihre Wiederkehr nach freiem Intervall.

So einwandfrei ein wirklich ausgesprochener, starker, lokalisierter *Röntgendruckpunkt* zu verwerten ist, so muß ich doch betonen, daß er in mehr als ein Viertel der Fälle völlig fehlen kann, oder aber an die verkehrte Stelle verlegt wird, z. B. an den Pylorus bei bestehendem Ulcus pepticum jejuni trotz Ausheilung des früheren Ulcus parapyloricum. Ich sah ein großes rezidives Magenulcus am

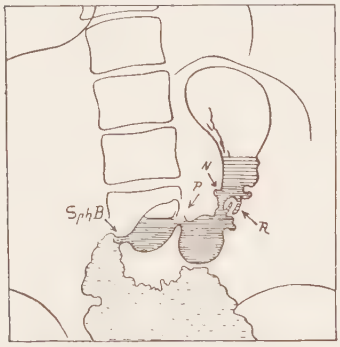


Abb. 246. Quere Magenresektion vor 2 Jahren. Jetzt rezidive Ulcusnische (= *N*) in der Nahtstelle (= ↑ *R*). Sanduhrmagen. Insuffizienz des Pylorus (↓). Atonie des Bulbus duodeni. *Sph B* = Sphincter bulbi. (Nach Goetze.)

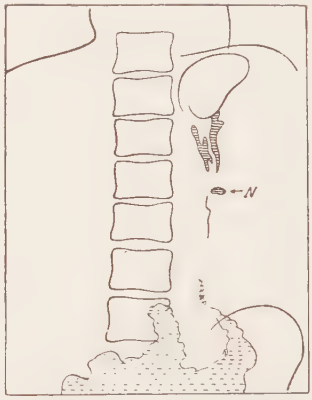


Abb. 247. Ulcus pepticum jejuni nach Eiselsbergscher Ausschaltung. 2 Stunden p. c. konstante Ulcusnische mit intensivem Druckpunkt. (Nach Goetze.)

Rande der Anastomose nach ausgedehnter Billroth II-Resektion ganz ohne Druckschmerz trotz sorgfältigster Prüfung im Röntgenbild; nur weit entfernt davon war der tiefste Punkt der zuführenden Schlinge druckempfindlich.

Mit zunehmender Röntgentechnik, wobei ich besonders die gezielten kleinen Serienblendenaufnahmen mit verschiedenartiger Kompression nach Akerlund[2]) und Berg[3]) erwähne, gelang uns mehr und mehr der *Nischennachweis* nicht nur z. B. für das Rezidivulcus der kleinen Kurvatur nach Querresektion (Abb. 246), sondern auch für das viel schwerer zu fassende Ulcus pepticum jejuni (Abb. 247). Stenosen, die an jahrelang gut funktionierenden Anastomosen auftreten, sog. *Spätstenosen*, sind sehr verdächtig auf ulceröse Schrumpfung; die gleiche ulceröse Entstehungsart gilt gewöhnlich auch für die nach normalem Intervall sich entwickelnde sanduhrförmige Deformierung nach Querresektion oder G.-E. und die schneckenförmige Verkürzung der kleinen Kurvatur. Häufiger als die genannten unmittelbaren Veränderungen zeigt uns das Röntgenbild eine Reihe indirekter

[1]) v. Haberer: Referat IV. Tagung Verdauungs- und Stoffwechselkrankh. 1924.
[2]) Åkerlund: Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 30, 3. Kongreßheft. (Naturforschertagung Leipzig 1922.)
[3]) Berg: Direkte Röntgensymptome des Ulcus duodeni. Leipzig: Thieme 1926.

Zeichen, welche, wiederum besonders einwandfrei, nach objektiv freiem Intervall auftreten und unter dem Namen der *Magenexzitation* zusammengefaßt werden können (Abb. 248). Diese in verschiedenster Kombination und Stärke gruppierten *sensiblen, motorischen und sekretorischen Reizerscheinungen* geben uns alle Übergänge von der Neurose bis zum floriden Ulcus. Ich nenne nur die Magensteifungen, die Zähnelung der großen Kurvatur, die krankhafte Peristaltik, die zeitlich und quantitativ wechselnden Spasmen an der Kardia, am Pylorus oder an der Anastomose, den spastischen Sanduhrmagen, die spastische schneckenförmige Einrollung, die Kolonspasmen.

Derartige Exzitationen habe ich sehr häufig gesehen, und zwar sowohl als Begleiterin eines irgendwo gesessenen, echten rezidiven Ulcus, wie auch als zweifellose Folge einer anatomisch nachweisbaren, besonders gern am Pylorus sitzenden entzündlichen oder mechanischen Reizung (vergessener Tupfer!) ohne Ulcusnachweis, wie auch allein für sich ohne jeglichen erklärenden Befund [chronische Gastritis (?) siehe weiter unten]. Kaiser[1]) beobachtete sehr bald nach operativer Pylorusverschließung mit doppelt umschlungenem Lig. teres hepatis, Knotung und Vernähung, mehrfach Hyperperistaltik mit krampfenden Schmerzen und Druckpunkt am Pylorus. Er fand bei der Relaparotomie eine intensive, lokalisierte, plastische Entzündung am Pylorus und seiner Umgebung. Die Schleimhaut war intakt.

Abb. 248. Typischer Exzitationsmagen nach G.-E. r. p. Hypertonie. Leichte Sanduhrform. Starkes Schleimhautrelief. Kaskadenbildung deutlich. Verzögerte Entfaltung unterhalb der G.-E. (Nach Goetze.)

Es kann schließlich im Verlauf solcher langdauernden Exzitationen zu echten *rezidiven Ulcusbildungen* kommen, und zwar an jeder der bekannten Prädilektionsstellen.

Ich konnte einen Stabsarzt mit beobachten, der wegen ungeklärter Schmerzen zuerst eine Kolopexie durchmachte, später bei ungenügendem Befund eine G.-E. bekam und bei dem sich allmählich unter den Zeichen der Exzitation eine schneckenförmige Einrollung der kleinen Kurvatur ausbildete (Abb. 249); die treppenförmige Resektion nach Billroth II — Schmieden befreite ihn von einem callösen Ulcus der kleinen Kurvatur. Eine andere 50jährige Patientin war $3^1/_2$ Jahre lang ziemlich beschwerdefrei, nachdem ihr ein blutendes Ulcus pylori nach Gastrotomie umstochen, der Pylorus mit einem Fascienstreifen ausgeschaltet und eine hintere G.-E. abgelegt war. Ich fand später röntgenologisch und operativ ein Ulcus der kleinen Kurvatur.

So wie das Ulcus unter allen Magenerkrankungen das wissenschaftliche Kernstück darstellt, so konzentriert sich unter den rezidiven Nachkrankheiten nach Magenoperation unser Hauptinteresse auf das *Ulcus pepticum jejuni*. Es entsteht an zuvor zweifellos gesunder Stelle neu, ist ätiologisch und wegen der Schwere der Komplikation und der durchaus nicht geringen Häufigkeit höchst bedeutungsvoll. Im allgemeinen haben, abgesehen von der Lokalisation des Spontanschmerzes und des Druckpunktes links unten am Magen, die Symptome in ihrer Art viel Ähnlichkeit mit denen eines Ulcus duodeni. Direkte Ulcuszeichen, z. B. eine einwandfreie Ulcusnische, oder gar Kolonfisteln, sehen wir trotz guter Fortschritte röntgenologisch doch nur im kleineren Teil der Fälle. Relativ leicht und häufig wurde im Frontalbilde eine Nische in der vorderen Bauchwand, oft von bedeutendem Ausmaß, nachgewiesen, wenn die anastomotische Vereinigung ante-

[1]) Kaiser: Münch. med. Wochenschr. Nr. 44. 1921.

kolisch ausgeführt war, wie es von Enderlen u. a. wegen der leichteren Operationsmöglichkeit eines evtl. auftretenden Ulcus pepticum jejuni in gefährdeten Fällen bevorzugt wird. Außer dieser gedeckten Penetration in die vordere Bauchwand kann jedoch auch viel leichter als bei der hinteren retrokolischen Anastomose eine Perforation in die freie Bauchhöhle eintreten, so daß unseres Erachtens doch wohl die letztere Vereinigungsart der operativen Magendarmwunden den Vorzug verdient. Außer der Ulcusnische sind auch radiär auf einen Punkt zulaufende Schleimhautfalten an der Anastomose, der sog. Faltenstern, bei hochgradiger Druckempfindlichkeit und sonstigen klinischen Zeichen, fast ebenso beweisend für Ulcus.

Die Geschwüre führen natürlich zu anatomischen und noch mehr zu spastischen Contracturen, sowohl was den Anastomosenring selbst als auch den Jejunalquerschnitt anlangt. An unserem Material habe ich auffallende Unterschiede im

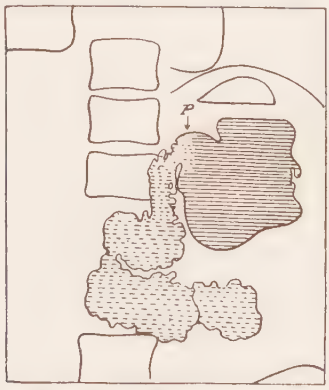


Abb. 249. Vor 2 Jahren hintere Gastroenterostomie bei unsicherem Befund (s. Text). Jetzt hochgradige, schneckenförmige Einrollung der kleinen Kurvatur. P = Pylorus. G.-E. anfangs lange Zeit nicht durchgängig. (Nach Goetze.)

Abb. 250. Ausschaltung nach von Eiselsberg wegen Ulcus duodeni. Starke Füllung und Dilatation des zuführenden Schenkels einschließlich der ausgeschalteten Pars pylorica (= Pp) N = augenscheinliche Nische mit gegenüberliegendem Spasmus. Befund: nur Ulcus pepticum jejuni. (Nach Goetze.)

Verhalten des Ulcus pepticum jejunale und gastrojejunale, von denen einzelne Forscher sprechen, nicht festlegen können. Diese Ausgangsverengerung kann zu starker Rückstauung im zuführenden Dünndarmschenkel führen (Abb. 250); sie hat in einem Teil der Fälle eine Verzögerung der Austreibung zur Folge, welche Koennecke[1]) ziemlich regelmäßig fand; ich beobachtete nicht selten, besonders bei Eiselsbergscher Ausschaltung eine besondere Art der Austreibung, die man manchmal mit der duodenalen Magenmotilität vergleichen kann, die jedoch oft einen regellosen krampfigen Charakter zeigt.

Der Magen entfaltete sich in einem solchen Falle mit deutlichem Hypertonus nur sehr langsam und widerstrebend und stand als schmales, leicht gebogenes, ziemlich senkrecht links der Wirbelsäule nach abwärts ziehendes Schattenbild mit sofort sichtbarer, starker Zähnelung der großen Kurvatur in ausgesprochener, peristaltikloser starrer Steifung dar. Mäßiger Druckpunkt über dem Pylorus, sehr starker über der Anastomose. In den ersten 5 Minuten war keine Änderung dieses eigenartigen Bildes zu sehen. Die nun folgende Aufnahme (in Goetze-Groedel, Atlas Abb. 560) zeigt alles dies sehr deutlich, aber dazu die bereits erfolgte Lösung des Anastomosenkrampfes. Nunmehr setzte eine lebhaftere Peristaltik

[1]) Koennecke u. Jungermann: Klin. Wochenschr. Nr. 43. 1923 und Arch. f. klin. Chir. Bd. 124. 1923.

hoch oben ein und in wenigen Minuten war der Magen leer bis auf einen Rest von Taubeneigröße, der unter erneutem Einsetzen der schmerzhaften Magenkrämpfe unverändert stundenlang zu sehen war und den Spasmus der Anastomose nicht zu durchbrechen vermochte. Darüber stand eine stärkere Sekretschicht, die Salzsäurewerte von annähernd 100 aufwies. Die Operation zeigte einen callösen Ulcustumor im Jejunum von Hühnereigröße.

Wiederholt habe ich den indirekten röntgenologischen Befund eines Ulcus pept. jej. erhoben, wo sich am radikal resezierten Magendarmstück kein Ulcus fand, wohl aber mehr oder weniger stark ausgeprägte entzündliche Infiltrationen des Anastomosenringes mit und ohne Ödem, das auf eine kleine Stelle beschränkt sein konnte, mit oder ohne ins Lumen hineinhängende Seidenfäden, manchmal auch nur eine schwere chronische Gastritis. Auch diese unvollständigen Formen des Ulcus pept. jej. trotzten oft der medizinischen Behandlung hartnäckig und auf die Dauer und bedeuten für den Patienten und uns Chirurgen alsdann praktisch den gleichen, operativ anzugehenden Krankheitszustand wie ein richtiges Ulcus pept. jej. Die Diagnose hat bei ihren großen Schwierigkeiten, die manchmal vorkommen können, mehr denn je das klinische Allgemeinbild, und ganz besonders das sekretorische Verhalten kurvenmäßig zu berücksichtigen.

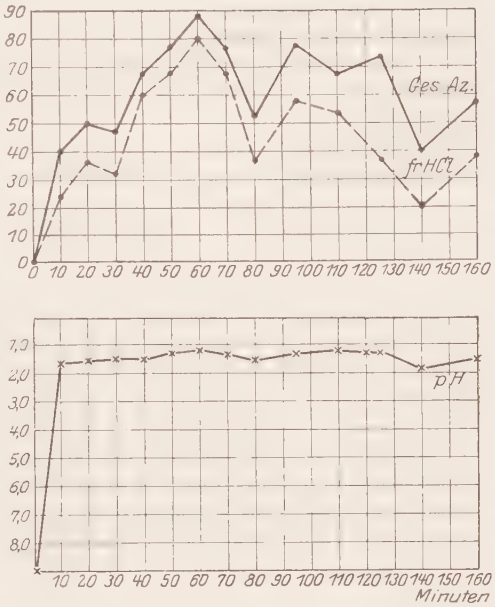


Abb. 251. *Ulcus pepticum jejuni.* F. (221). Vor 2 Jahren G.-E. (Ulcus pylori). Jetzt starke Schmerzen. Röntgen: Ulc. pept. jej.-Nische; nach 40 Minuten kleiner Rest, der auch nach 2 Stunden noch vorhanden ist. Nüchtern etwas stark saurer Saft. Alkoholtrunk 300 ccm. Hyperacidität und Hypersekretion. Blaufärbung nach 45 Minuten verschwunden. Klettertyp; Versuch abgebrochen.

Schon vielfach ist früher beim Ulcus pept. jej. nach einfachem Probefrühstück eine hohe *Hyperacidität* manchem Untersucher, so auch uns, aufgefallen. Während man nach Katsch und Kalk der Feststellung einer Superacidität keine allzu große Bedeutung für die Diagnose des Ulcus zuerkennen darf, da auch andere Krankheitszustände erhöhte Säurewerte hervorrufen können, kann am operierten Magen die Feststellung erhöhter Säurewerte und evtl. einer besonderen Kurvenform eine viel größere diagnostische Bedeutung beanspruchen. Dieser Befund Kalks, den er auf dem Kongreß für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten 1924 vortrug, konnte auch von uns, denen die Methodik von Katsch und Kalk frühzeitig zur Verfügung gestellt wurde, seit 1923 dauernd bestätigt werden und wir schließen uns ihren Ausführungen an.

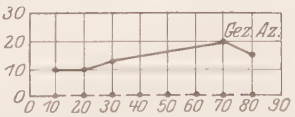


Abb. 252. *Chronische Gastritis nach G.-E.* R. (619). Vor 3 Jahren G.-E. + Pylorusverschluß (Ulc. duod.). Jetzt hochgradige Schmerzen. Nüchtern etwas Inhalt. Acidität 0 : 5. Alkoholprobetrunk 300 ccm. Blaufärbung schnell verschwunden. Starke Subacidität (mit Erlaubnis von Katsch und Kalk).

Die Aciditätskurven zeigen eine ganz wesentliche Erhöhung der Säurewerte. 11 Ulcera pept. jej. von Kalk wiesen höhere Höchstwerte für die Gesamtacidität

als 60 und höhere freie Säure als 50 auf. Die Sekretionsdauer war stark verlängert. Selbst der resezierte Magen erhält wieder die Fähigkeit, auf chemische Reize in der II. Phase anzusprechen. An nicht radikal operierten Mägen fiel Kalk eine vor allem in den späteren Stadien auftretende, reichliche Absonderung von Sekret mit hoher Säurekonzentration auf, oft findet sich dabei treppenförmiger Anstieg der Säurewerte, so daß eine Kurve zustande kommt, ganz ähnlich dem Klettertyp des Ulcus duodeni am nichtoperierten Magen.

Unsere Kurven zeigen ebenfalls beim Ulcus pept. jej. so regelmäßig eine auffallende Hyperaciditätskurve (Abb. 251), daß wir uns daran gewöhnt haben, im Falle ihres Ausbleibens trotz Gegenwart sonstiger wichtiger klinischer Zeichen an der genannten Diagnose sehr zweifelhaft zu werden (Abb. 252). Mehrere Fälle, die ich demnoch in Anbetracht des unerträglichen, ja lebensbedrohlichen Zustandes radikal resezierte, bestätigten unsere zuvor gestellte Diagnose auf schwere chronische Gastritis.

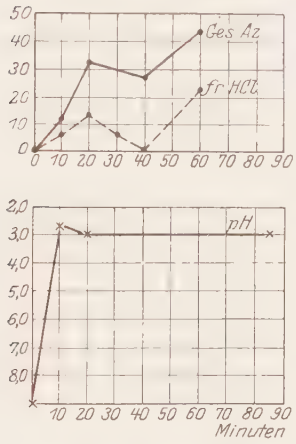


Abb. 253. *Billroth II nach radikaler Resektion eines Ulcus pept. jej.* P. (628). Vor $3^1/_2$ Jahren perfor. Duodenalulcus. Excision, Verengerungsnaht, G.-E. Vor $^1/_4$ Jahr radikale Magendarmresektion wegen Ulc. pept. jej. Jetzt beschwerdefrei. Röntgen: normaler Billroth II-Magenrest. Austreibung nach $1^1/_2$ Stunden beendet. Nüchtern leer. Alkoholtrunk 200 ccm. Relative Hyperacidität. Nach 60 Minuten abgebrochen.

Einen Teil solcher Fälle mit schwerer chronischer Gastritis nach G.-E. oder andern unvollständigen Operationen konnten wir durch radikale Magendarmresektion dauernd heilen, andere dagegen waren nach kurzer Zeit eher schlechter daran, denn zuvor.

Überhaupt ist mir aufgefallen, daß die *volle Beschwerdefreiheit*, die wir doch sonst durch einen *Billroth* so prompt erzielen, *um so schwerer zu erreichen* ist, *je mehr ein solcher Patient das Opfer wiederholter, meist unradikaler Eingriffe war*. Auch die Kurven nach der endlich durchgeführten radikalen Resektion lassen diese Unruhe erkennen (Abb. 253).

Die typisch hochaciden Rezidivkurven ähneln wohl den Ulcuskurven des nichtoperierten Magens, sie zeigen aber stets den verstärkten Einfluß der hochgradig unregelmäßigen, besonders anfangs stark beschleunigten Austreibung. Auch bei Rückfallsgeschwüren an anderen Stellen des Magens fanden sich derartige Kurven, jedoch kamen hier mehr Ausnahmen als beim Ulcus pept. jej. vor (Abb. 254 und 255).

Da die Aciditätskurve, zumal eines operierten Magens, das Produkt sehr verschiedenartiger und vielfacher motorischer und sekretorischer Faktoren ist, beansprucht sie stets eine sorgfältige Durchdenkung. Es darf nicht überraschen, wenn sie in zweifellos pathologischen Fällen einen ganz uncharakteristischen, ja sogar völlig normalen Verlauf zeigt. In anderen Fällen gelingt es uns nicht, zweifellos abnorme Aciditätskurven befriedigend zu erklären.

Auch beim radikal resezierten beschwerdefreien Magen nach *Billroth I* oder *Billroth II* können hohe Werte für die Gesamtacidität vorkommen. Sie sind nur dann pathologisch, wenn kein Schleim vorhanden ist, der für die Erklärung der allmählichen Bindung und Aufsammlung so hoher Werte bei langsamer Entleerung herangezogen werden kann.

Wenn der Anstieg sehr rasch erfolgte (Abb. 255), oder ohne Stenose lange Zeit anhielt (Abb. 254), ist der Verdacht auf krankhafte Reizzustände berechtigt. Wenn die Gesamtacidität und die freie Salzsäure niedrig verlaufen, dabei aber

die p_H-Werte hoch sind, dann ist sicherlich ein pathologischer Reiz vorliegend, denn normal sind beim *Billroth* niedrige p_H-Werte auch im unverdünnten Magensaft. Hohe Werte für freie Salzsäure kommen nur im Verein mit hohen Werten für die Wasserstoffionenkonzentration und für die Gesamtacidität vor; es ist dann also wohl immer ein starker pathologischer Reiz im Spiele.

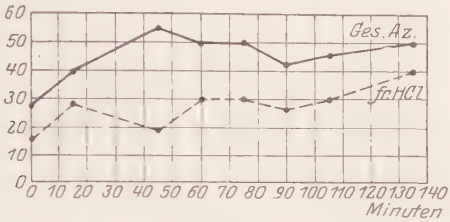


Abb. 254.

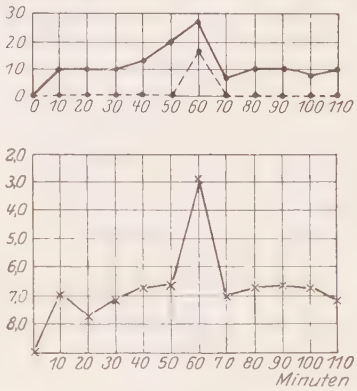


Abb. 255.

Abb. 254. *Quere Resektion mit Rezidivulcus der kleinen Kurvatur.* W. (851). Vor 6 Jahren quere Resektion wegen Ulcus der kleinen Kurvatur. Jetzt Beschwerden. Röntgen: Ulcus der kl. Kurv. mit schneckenförmiger Einrollung; Pylorusstenose. Nüchtern etwas gelber, schleimiger Inhalt. Acidität 16 : 28. Alkoholtrunk 300 ccm. Blaufärbung nach 70 Minuten verschwunden. Reichlich Gallerückfluß, viel Schleim. Relative Hyperacidität und Hypersekretion. Nach 45 Minuten Acidität 20 : 56. Noch nach 135 Minuten stets gleich hohe Werte, trotz starker Schleimmengen. Sicherlich hohe p_H-Werte. Vor Beendigung der Sekretion abgebrochen.

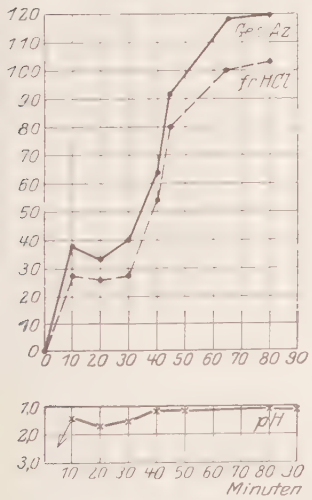


Abb. 256.

Abb. 255. *G.-E. mit Rezidivulcus der kleinen Kurvatur.* K. (233). Vor 2 Jahren G.-E. (Ulcus duod. + kl. Kurv. Jetzt Beschwerden. Röntgen: Ulcusnische kl. Kurv. Austreibung $2^1/_2$ Stunden. Nüchtern wenig Inhalt. Alkoholtrunk 300 ccm. Blaufärbung nach 45 Minuten verschwunden. Subacidität mit verdeckter Hypersekretion (sehr rascher Anstieg der p_H nach größerem Entleerungsschub. Versuch abgebrochen.

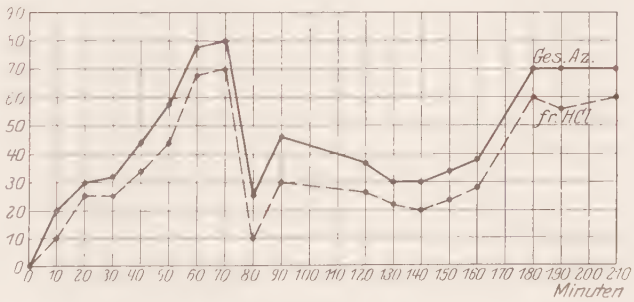


Abb. 257.

Abb. 556. *Ulcus pepticum jejuni.* L. (675). Ausschaltungsresektion, ausgedehnt, einschließlich Pylorus (Ulcus duod.). Jetzt besteht Ulcus pept. jej. (Ulcus duod. ausgeheilt). Röntgen: Rasche Entleerung (30 Minuten). Kirschgroße Ulcusnische. Nüchtern wenig Inhalt (Congo positiv). Alkoholtrunk 200 ccm. Blaufärbung nach 25 Minuten verschwunden. Starke Hyperacidität + Hypersekretion (alle 10 Minuten 30 ccm). Kein Gallerückfluß. Kein Schleim. Versuch abgebrochen.

Abb. 257. *Rezidives Duodenalulcus nach Billroth I.* B. (139). Vor 3 Jahren G.-E. mit Pylorusraffung (Ulcus duod.). Vor 2 Jahren radikale Magendarmsekretion wegen Ulc. pept. jej. Billroth II. Vor $^3/_4$ Jahr nochmals radikale Magendarmresektion wegen Ulc. pept. jej. Billroth I. Jetzt Schmerzen. Röntgen: Kirschkerngroßes Ulcus duodeni an der Papilla Vateri (später erfolgreich reseziert). Nüchtern leer; Alkoholtrunk 200 ccm. Blaufärbung nach 60 Minuten verschwunden. Hyperacidität und Hypersekretion. Klettertyp; mäßiger Gallerückfluß. Kein Schleim.

Bei der Aktualität der rezidiven Nachkrankheiten nach Magenoperationen seien noch zwei seltene Fälle in Kurven gebracht.

Abb. 256 zeigt uns, daß auch ein sehr kleiner Magenrest, wie ihn Finsterer regelmäßig anstrebt, imstande ist, extreme Hypersekretions- und Hyperaciditätskurven zu liefern. Abb. 257 ist ein Beispiel für ein Ulcus duodeni nach *Billroth I*. Beide Patienten, die ich vielfach operieren mußte, und zwar stets radikal, zeigen, daß selbst unter Bedingungen, die normaliter uns als sehr günstig erscheinen, in großen Ausnahmefällen, wenn nur der krankhafte Reiz vorhanden ist, Verdauungssäfte von einer Menge und Konzentration erzeugt werden, die auf die Dauer ohne Rückfallulcus kaum denkbar sind.

Die Heilwirkung der verschiedenen Magenoperationen.

Eine gute und dauerhafte *Heilwirkung* unserer Operationen auf das Ulcus ventriculi, duodeni und jejuni kann erwartet werden, wenn die beschriebenen „normalen" postoperativen motorischen Funktionen im Verein mit einer dauernd stark herabgesetzten peptischen Verdauungskraft der Magensäfte erzielt werden. Das ist am meisten der Fall, wenn das einfache oder multiple Geschwür selbst zugleich mit der ganzen Pars pylorica reseziert werden konnte. Wichtiger als die Wiederherstellungsform des Verdauungsrohres nach *Billroth I* oder *II* ist dabei die Lage der Resektionsschnitte. Eine restlose Entfernung des zur Pars pylorica und zum Hauptvorkommensgebiet des Ulcus gehörenden Bulbus duodeni ist dabei nicht notwendig, zumal wenn er gesund war. Eine übertriebene Ausdehnung der Resektion auf mehr als die Hälfte des Magens bringt keinen nachweisbaren Gewinn, wohl aber mancherlei Nachteile. An der kleinen Kurvatur sollte ausgiebig, mindestens 12 cm weit, reseziert werden. Ich empfehle daher einen oralen Resektionsschnitt, der, am aufrecht stehenden Menschen orientiert, etwa parallel der Wirbelsäule verläuft, d. h. von der kleinen Kurvatur etwa drei Viertel entfernt. Das gibt auch zugleich sehr günstige Bedingungen für eine gute Formbildung bei genügender Schonung derjenigen Magenteile, die man keinen Grund hat zu opfern.

Auch mit der einfachen G.-E. sind respektable Leistungen zu erzielen. Rund ein Viertel aller Gastroenterostomierten wird nicht genügend beschwerdefrei. Etwa ein Zwanzigstel aller Gastroenterostomierten erkrankt wiederum unter erschwerten gefährlichen Umständen. Dennoch bleibt die G.-E. in manchen Fällen nicht nur die Operation der Wahl, sondern sogar das allgemeine Heilverfahren der Wahl. Ausschaltungsmodifikationen sollten gänzlich unterbleiben; eine Braunsche Enteroanastomose zur hinteren retrokolischen G.-E. hinzuzufügen, kann Nutzen bringen.

Andererseits schützt uns kein einziges Verfahren unter allen Umständen vor dem gefürchteten Rückfallulcus. Wenn Haberer (Verdauungskongreß 1924, S. 220) mit Recht sagt, man müsse in den kommenden Jahren noch Überraschungen hinsichtlich des Prozentsatzes an Ulcus pept. jej. im Anschluß an Billroth II gewärtigen, weil diese radikale Resektionsmethode noch nicht gar so lange Zeit geübt werde, so meine ich, daß die gleiche bange Prognose auch für den Billroth I zu gelten hat; das einzige, was ihn besser stellt, ist die physiologische Gewöhnung der oberen Duodenalabschnitte an einen etwas saureren Magenchymus.

Es kann auf Grund der theoretischen Forschungen nicht bestritten werden, daß die palliative Ausschaltungsresektion an Leistungsfähigkeit etwa in der Mitte zwischen den genannten Operationen steht, wenn es gelang, die Pars pylorica einschließlich Pylorus selbst zu entfernen. Nach abgeschlossener Heilung des

ausgeschalteten Ulcus ist die Gunst der Situation ähnlich wie beim Billroth II. Mußte allerdings der Pförtner oder gar Teile des Antrums zurückbleiben, so schwinden die Vorteile des großen Eingriffes rasch dahin.

Sorgsam beobachtende Chirurgen konnten schon seit geraumer Zeit auf Grund ihrer Nachuntersuchungen und an Hand einer großen Patientenzahl sehr genau die einzelnen Operationen nach ihrer Leistungsfähigkeit einwerten. Chirurgische Erfahrung und ärztlicher Blick hatten schon lange den rechten Weg gefunden. Dennoch gibt uns erst die neueste Zeit mit ihren Forschungen über Motilität und Sekretion des operierten Magens das wissenschaftliche Fundament, auf dem wir gesicherter und zielbewußter weiterbauen können. Erst heute besteht eine nahezu volle Übereinstimmung zwischen Theorie und Praxis der Ulcusheilung.

Pathologische Physiologie der Darmdrüsen.

Von

Heinz Kalk

Frankfurt a. M.

Zusammenfassende Darstellungen.

Nothnagel: Die Erkrankungen des Darmes in Nothnagels spez. Pathol u. Therapie, Bd. 17. Wien 1903. — Schmidt-v. Noorden: Klinik der Darmkrankheiten. München-Wien 1921. — Strasburger: Die Erkrankungen des Darmes in v. Bergmann-Staehelins Handb. d. inn. Med. Bd. 3, 2. T. Berlin 1921.

Von den drei Funktionen des Darmes, der sekretorischen, resorptiven, exkretorischen Funktion soll uns im folgenden nur die erste, die sekretorische, interessieren. Das anatomische Substrat dieser Funktion haben wir vorwiegend in des Lieberkuehnschen Drüsen und den schleimsezernierenden Becherzellen des Darmepithels zu sehen; nur im allerobersten Teil des Dünndarms, im Duodenum und Anfangsteil des Jejunums finden sich die sog. Brunnerschen Drüsen.

Die Tatsache, daß wir von der pathologischen Physiologie der Darmdrüsen so wenig Exaktes wissen, erklärt sich daraus, daß die einzelnen Abschnitte des Darmes durch unsere Untersuchungstechnik schwer faßbar sind. Im Tierexperiment stehen uns die verschiedenen Fistelmethoden zur Verfügung. Am lebenden Menschen war, abgesehen von einzelnen Fistelfällen, die Untersuchung der Faeces, von Schmidt und Strasburger[1]) meisterhaft ausgearbeitet, die einzige Methode. Sie hat ihre Schwächen und Schwierigkeiten insofern, als sie uns nur das Endprodukt des langen Darmweges sehen läßt und nichts aussagt über die einzelnen Etappen des Weges. Erst neuerdings ist durch die Ausarbeitung der Darmpatronenmethode von v. d. Reis und Ganter[2]) die Möglichkeit gegeben, Darminhalt an beliebigen Stellen des Darmes zu entnehmen und zu untersuchen. Sie ist für die pathologische Physiologie der Darmdrüsen noch nicht im entferntesten ausgenutzt. Die mit ihr arbeiteten, haben sich vorwiegend für die Bakteriologie des Darminhaltes interessiert. Auch dieser Methode haftet eine Schwierigkeit an: Der Inhalt, der an einer bestimmten Stelle des Darmes entnommen wird, stellt nicht nur das Produkt aus Nahrung und Darmdrüsen dar, sondern enthält die Sekrete des gesamten, oberhalb der Entnahmestelle liegenden Magen- und Darmkanals.

Drei Arten von Sekretionen stehen bei den Darmdrüsen im Vordergrund. Eine wäßrige Sekretion, eine Sekretion von Fermenten und eine Sekretion von Schleim.

[1]) Schmidt u. Strasburger: Die Faeces des Menschen. 4. Aufl. 1915.

[2]) Ganter u. v. d. Reis: Zur Klinik der Darmkrankheiten. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 236. — Weitere Literatur s. die Darstellung von v. d. Reis über die Untersuchung des Dünndarminhaltes in Abderhaldens Handb. d. biol. Arbeitsmeth. Abt. IV, T. 6, 1. H. H. 3. Berlin-Wien 1926.

Die Abweichungen der Funktion können logischerweise bestehen in einer Unter- und einer Überfunktion.

Von einer *Unterfunktion der Darmdrüsen* als Ursache von Darmerkrankungen des Menschen ist so gut wie nichts bekannt. Die abnorme Trockenheit des Kotes, wie sie bei manchen Fällen von Obstipation sich findet, ist offenkundig weniger auf eine zu geringe Sekretion als auf eine zu starke Wasserresorption infolge der verlängerten Verweildauer zurückzuführen.

Aus der Tatsache, daß die Sekretion des Darmsaftes erregt wird durch mechanischen und chemischen Reiz und daß das Nervensystem bei der Übermittelung dieser Reize eine große Rolle spielt, könnte man schließen, daß zu geringer mechanischer Reiz oder zu geringe Empfindlichkeit der persistierenden und reizleitenden Teile des Nervensystems zu einer Unterfunktion der Darmdrüsen führen müßte. Doch bleibt das vorläufig nichts weiter als eine gedankliche Konstruktion.

Im übrigen könnte man hier die Zustände von Unterfunktion der Darmdrüsen infolge einer *Atrophie des Darmepithels* anführen. Diese angebliche Atrophie hat früher in der Pädiatrie eine große Rolle gespielt so lange, bis Heubner[1]) nachwies, daß die beobachteten Erscheinungen am Darm nur Folgen der postmortalen Dehnung waren. Dann hat Nothnagel das klinische Bild der Darmatrophie gezeichnet. Auch er konnte es gegenüber den Einwänden von Gerlach[2]) Faber und Bloch[3]), Ponfick[4]) nicht aufrecht erhalten, die nachwiesen, daß es sich um postmortale Veränderungen handelt.

Über die klinischen Erscheinungen einer senilen Atrophie des Darmepithels ist nichts bekannt. Bei der Amyloiddegeneration steht nicht die herabgesetzte sekretorische Funktion klinisch im Vordergrund, sondern die vermehrte wäßrige Sekretion. Daß die pathologisch-anatomisch nachweisbaren trüben Schwellungen und fettigen Degenerationen des Darmepithels funktionell sekretorischen Anomalien entsprechen, kann man nur vermuten. Bekannt ist darüber nichts.

Was die *Fermente* des Darmes im speziellen anlangt, so fanden diejenigen, die bisher mit der neueren Methodik der Dünndarmverschlußsonde in dieser Richtung Untersuchungen vornahmen, keinen Einfluß der Erkrankungen des Magen-Darmkanals auf die Fermente des Dünndarmes [Bogendörfer und Kühl[5])]. Freilich untersuchten sie nur Fälle von Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni, chronischer Colitis, chronischer Obstipation, Typhlatonie, Achylie gastrica, perniziöser Anämie. Die in den beiden letzten Fällen gefundene scheinbare Erhöhung der Trypsinwerte geht mit Wahrscheinlichkeit auf die tryptische Wirkung der veränderten Dünndarm-Bakterienflora zurück. Auch van der Reis[6]) fand keine Änderung im Fermentgehalt des Darmsaftes bei Gärungs- und Fäulnisdyspepsien. Strasburger ist freilich der Meinung, daß der Gärungsdyspepsie ein Mangel diastatischen Fermentes zugrunde liegt (vgl. unten).

Nahezu sicher ist, daß *Störungen der inneren Sekretion* mit einer Hypofunktion der Darmdrüsen einhergehen können. Aus dem Tierexperiment ist z. B. bekannt, daß Exstirpation des gesamten thyreo-parathyreoidalen Apparates

[1]) Heubner: Über das Verhalten des Darmepithels bei Darmkrankheiten der Säuglinge. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 29.

[2]) Gerlach: Kritische Bemerkungen zur gegenwärtigen Lehre von der Darmatrophie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 57.

[3]) Faber u. Bloch: Über die pathologischen Veränderungen am Digestionstractus usw. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 40.

[4]) Zitiert nach Nothnagel auf S. 152.

[5]) Bogendörfer u. Kühl: Untersuchungen über den Fermentgehalt des menschlichen Dünndarmsaftes. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 142, S. 301. 1923.

[6]) v. d. Reis: Über die Bakterienflora des Darmes. Klin. Wochenschr. 1924, S. 1025.

eine Verringerung der Sekretmenge des Darmes bewirkt, eine Verringerung des invertierenden Fermentes und in geringerem Grade auch des eiweißverdauenden Fermentes des Darmes; und zwar sind diese Veränderungen abhängig von der Exstirpation der Nebenschilddrüsen, nicht der Schilddrüse selbst [Artom[1]), Zagami[2])]. Am Menschen ist Sicheres kaum bekannt. Wohl weiß man, daß zum Beispiel bei der Unterfunktion der Thyreoidea, nämlich beim Myxödem, Obstipation besteht, aber es ist nicht sicher, ob diese nur auf eine Störung der Peristaltik und des Tonus oder auch auf eine Störung der Sekretion zurückgeht. Ähnliches gilt für die Obstipation bei Dysthyreosen, im Klimakterium als Folge einer veränderten Ovarialfunktion, die Störungen des Magen- und Darmkanals bei Hypophysenerkrankungen, Akromegalie, Riesen- und Zwergwuchs, Dystrophia adiposogenitalis.

Pharmakologisch läßt sich eine Verringerung der Sekretion des Darmsaftes durch Atropin erzielen [Schepowalnikow, zit. nach Babkin[3])], eine Verringerung der Schleimproduktion durch Säuren und Adstringentien [Meyer-Gottlieb[4])].

Magen, Leber, Pankreas, Duodenum, Dünndarm stehen in engster *funktioneller Wechselbeziehung*. Der Darm z. B. einerseits sezerniert die Enterokinase, die das Eiweißferment des Pankreas aktiviert, Magensaft, Salzsäure andererseits sind starke Erreger der Darmsekretion [Babkin[3])], und der Haupterreger der Fermentsekretion, der Enterokinase des Darmes ist der Pankreassaft [Babkin-Sawitsch[3])]. Es ist daher ohne weiteres zu vermuten, daß Störungen in der Sekretion von Magen und Pankreas Herabsetzung oder Fehlen der Salzsäure, des Magensaftes, Hypochylie des Pankreas auch eine mangelhafte Sekretion und Fermentproduktion der Darmdrüsen mit sich bringt. Klinisch ist aber tatsächlich über den Fermentgehalt des Darmsaftes bei diesen Störungen so gut wie nichts bekannt. Aus dem Tierexperiment weiß man dagegen, daß die Darmschleimhaut des pankreopriven Hundes schwächer als normal auf Pepton, kaum auf Casein, gar nicht auf Gelatine einwirkt [E. und L. Hédon[5])]. Von den gastrogenen und pankreatogenen Diarrhöen soll weiter unten die Rede sein.

Interessante Wechselbeziehungen zwischen den einzelnen Teilen des Magendarmkanals vor allem zwischen Magen und Dünndarm, haben auch die Untersuchungen der Morawitzschen Schule aufgezeigt. So bewirkt z. B. experimentelle Schädigung der Dünndarmschleimhaut oder subcutane Injektion von Dünndarmsaft beim Hunde Anacidität des Magens. (Vgl. das Referat von Morawitz auf der Tagung für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Berlin 1926.)

Die enge Wechselbeziehung zwischen den obengenannten Organen macht es verständlich, daß nach *operativen Veränderungen* des Magen-Darmkanals Änderungen der Darmfunktion und insbesondere auch der Sekretion eintreten müssen. Im Tierexperiment sind diese Verhältnisse besonders von London[6]) studiert. Man sollte an sich erwarten, daß das Fehlen der sekretionserregenden Wirkung von Salzsäure und Magensaft bei partiellen oder totalen Magensekretionen auch eine Hypofunktion der sekretorischen Tätigkeit der Darmdrüsen mit sich bringt.

[1]) Artom: Sulle correlazioni tra funzione paratireoidea e segrezione enterica. Arch. di fisiol. Bd. 20, S. 369. 1922.

[2]) Zagami: Ulteriore contributo allo studio delle correlazioni tra funzione paratireoidea e secretione enterica. Ann. di clin. med. e di med. sperim. Bd. 15, S. 153. 1925.; Arch. di fisiol. Bd. 22, S. 363. 1925.

[3]) Babkin: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. Berlin 1914.

[4]) Meyer-Gottlieb: Experimentelle Pharmakologie. Berlin-Wien 1921.

[5]) Hédon, E. u. L. Hédon: Propriétés proteolytiques de l'extrait de muqueuse intestinale du chien dépancréaté et effets de l'addition d'une minime quantité de suc pancreatique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 88, Nr. 14, S. 1062. 1923.

[6]) London: Experimentelle Physiologie und Pathologie der Verdauung. Berlin-Wien 1925.

Möglicherweise ist das auch ganz zu Beginn der Störung der Fall. Dann aber tritt das Gegenteil ein. Durch kompensatorische Mehrleistung von Pankreas und Darm wird offenbar das Fehlen der Magenfunktion ausgeglichen. Tatsächlich scheint es nach Londons Versuchen so, daß die ganze Mehrarbeit der Verdauungsdrüsen, die durch partielle oder totale Magensekretion erwächst, durch das Ileum geleistet wird. Diese Mehrarbeit der Drüsen wird nicht zuletzt dadurch bewirkt, daß die mechanische Reizung, die ein ganz wesentlicher Erreger der Darmsekretion ist, durch die gröbere, unverdaute Kost vermehrt wird. Bei der kompensatorischen Mehrarbeit wird offenbar nur insofern die Hauptarbeit vom Ileum geleistet, als hier die Speisen verweilen und länger den Verdauungssäften und der resorptiven Tätigkeit des Epithels ausgesetzt sind. Die Mehrleistung von Verdauungssäften wird dabei nicht nur vom Darm, sondern auch ganz wesentlich vom Duodenum und Pankreas geleistet. Das ergibt sich schon daraus, daß sich die Verdauungsarbeit sofort verschlechtert, sobald man am Tier die Speisen aus dem ganz oder teilweise resezierten Magen unter Umgehung des Duodenums sofort in das Jejunum leitet. Für den Menschen gilt ganz Ähnliches. Die Nahrungsausnutzung ist schlechter, wenn man die Magensekretion nach Billroth II, also mit Umgehung des Duodenums vornimmt, statt nach der Billroth-I-Methode mit der Verbindung von Magen und Duodenum, wie kürzlich Bohmansson[1]) nachwies. Schon daraus ergibt sich die kategorische Forderung an den Chirurgen, bei Magenresektionen die Billroth-I-Methode unbedingt zu bevorzugen. Auch mir ist nach Billroth-II-Resektionen immer wieder aufgefallen, wie lange danach sich vermehrte Mengen von Indican im Urin finden anscheinend als Ausdruck verschlechterter Eiweißverdauung und damit vermehrter Fäulnis.

Eine Verminderung der sezernierenden Oberfläche des Darmes bringen auch Darmresektionen mit sich. Aber auch hier ist es so, daß gerade von den restierenden Darmabschnitten kompensatorische Mehrarbeit in breitestem Maße geleistet wird. Am Tier sind diese Verhältnisse von London und neuerdings von Wildegans[2]) studiert worden. Bei Resektion des ganzen Jejunums z. B. wird nach Londons Versuchen das Ileum nicht allein mit der Verdauungsarbeit fertig. Dafür tritt der Dickdarm, der sich normalerweise wenig an der Verdauung beteiligt, so energisch in die Verdauungsarbeit ein, daß der Defekt nahezu völlig ausgeglichen wird. Bei Resektion des Ileums tritt das Jejunum durch kompensatorische Mehrarbeit weitgehend ein. Die Versuche von Wildegans zeigten, das zwei Drittel des Dünndarms, ganz gleich ob Ileum oder Jejunum, am Hunde reseziert werden können und doch nach einiger Zeit, etwa 4 Wochen, die Kompensation wieder hergestellt ist. Ähnliches gilt nach den Untersuchungen von Wildegans auch für den Menschen, bei dem zwei Drittel des Dünndarmes reseziert werden können.

Mit den letzten Betrachtungen sind wir schon in das Gebiet der *Mehrleistungen der Verdauungsdrüsen* gekommen. Überhaupt ist diese Trennung in Über- und Unterfunktion, wie wir sie hier vornahmen, nur künstlich. Das sahen wir schon im letzten Abschnitt. Oft ist es auch so, daß z. B. Unterfunktion auf einem Gebiet der Darmsekretion, z. B. der Fermentproduktion mit Überfunktion eines anderen Gebietes, nämlich der wäßrigen Sekretion, also mit Durchfällen einhergeht. Beide Gebiete der Über- und Unterfunktion lassen sich also nicht scharf trennen.

[1]) Bohmansson: Die chirurgische Behandlung von Gastro-Duodenalgeschwüren usw. Act. chir. scandinav. Bd. 60, Suppl. 10, S. 7.

[2]) Wildegans: Stoffwechselstörungen nach großen Dünndarmresektionen. Dtsch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 38, S. 1558.

Von einer Überfunktion auf dem Gebiet der *Fermentproduktion* des Darmes als Krankheitsursache ist nichts bekannt. Man weiß auch gar nichts Genaues darüber, ob Überfunktionen überhaupt dabei vorkommen.

Bekannt ist lediglich, daß man *pharmakologisch* durch gewisse Substanzen die Fermentausscheidung und die Darmsekretion verstärken kann. Eine Verstärkung der diastatischen Wirksamkeit des Darmsaftes läßt sich z. B. im Tierexperiment durch Einführung von Magnesiumchlorid erzielen [Carnot und Gaehlinger[1])]. Hierher gehört auch das *Pilocarpin* und das *Cholin*, die die Absonderung des Darmsaftes vermehren. Dabei scheint das Pilocarpin die Fermentproduktion nicht selbst in erregendem Sinne anzutreiben, sondern der Mechanismus ist so, daß Pilocarpin die wäßrige Sekretion erregt und diese die angehäuften Fermente gewissermaßen mit herausschwemmt [Sawitsch[2])]. Das schließt man daraus, daß mit dem Fortschreiten der wäßrigen Sekretion der Saft fermentärmer wird.

Eine Steigerung der Darmsekretion ist möglich ferner durch Injektion von Extraktivstoffen aus der Muskulatur. Z. B. von *Carnitin*, *Carnosin*, *Methylguanidin* [Krimberg[3]), Komarow[4])]. Krimberg hat auf Grund seiner Untersuchungen dieser Stoffe, die er als Hormone ansieht, eine neue Hypothese über den Sekretionsmechanismus der Darmdrüsen aufgestellt. Steigernd auf die Darmsekretion, werden auf intravenöse Injektionen von Milchserum, Röstprodukten aus Pflanzen, Getreide, 1proz. Kochsalzlösungen [G. Hirata[5])].

Schließlich läßt sich auch eine vermehrte Darmsekretion durch manche *Abführmittel*, wie die salinischen Laxantien, erzielen. Hier ist freilich die Wirkung eine komplexe: vermehrte Peristaltik, verminderte Rückresorption, vermehrte Anregung der Sekretion, letzteres als Folge reflektorischer Drüsenerregung durch die konzentrierte Salzlösung, gehen Hand in Hand. Bei Calomel geht eine erregende Wirkung der Drüsensekretion mit einer Hemmung der Resorption zusammen. Die dünndarmerregenden Mittel, wie Ricinusöl, Jalape, scheinen mehr durch Erregung der Peristaltik als der Sekretion zu wirken. Bei anderen wieder, wie Croton, Koloquinten, Gutti, Podophyllin, spielt anscheinend außer der Anregung der Peristaltik eine vermehrte Darmsekretion infolge eines gesetzten Entzündungsreizes.

Mit der Besprechung der Abführmittel sind wir bereits auf das Gebiet der Darmerscheinungen geraten, bei dem die vermehrte *wäßrige Sekretion* im Vordergrund steht, also auf das Gebiet der sog. *Diarrhöen*.

Zum *Zustandekommen einer Diarrhöe* sind drei Momente wichtig: vermehrte Sekretion, verstärkte Peristaltik, verringerte Rückresorption der normalerweise im Dünndarm vorhandenen wäßrigen Flüssigkeit. Früher hat man zeitweise sich auf den Standpunkt gestellt, daß nur die beiden letzten Momente entscheidend seien. Dieser Standpunkt ist m. E. nach unhaltbar. Für das Zustandekommen von Durchfällen ist verstärkte Sekretion des Darmes weit wichtiger als vermehrte Peristaltik und verminderte Rückresorption [H. Ury[6]), Ad.

[1]) Carnot u. Gaehlinger: Action du chlorure de magnesium et des eaux minerales chlorurées-magnesiennes sur la secretion des glandes annexes de l'intestin. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 88, Nr. 15, S. 1129. 1923.

[2]) Sawitsch: Zitiert nach Babkin auf S. 365.

[3]) Krimberg: Zur Frage nach der Bedeutung der Muskelhormone im Sekretionsprozeß der Verdauungsdrüsen. Biochem. Zeitschr. Bd. 157, S. 187. 1925.

[4]) Komarow: Zur Frage nach dem Mechanismus der Darmsekretion. Biochem. Zeitschr. Bd. 151, S. 467. 1924 u. Biochem Zeitschr. Bd. 167, S. 275. 1926.

[5]) Hirata: Über hämatogene Anregung der Darmsaftsekretion. Bickels Beitr. Bd. 2, S. 239. 1911.

[6]) Ury: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 9, S. 219; Bd. 11, S. 256; Bd. 14, S. 506; Bd. 15, S. 210. — Biochem. Zeitschr. Bd. 23, S. 153.

Schmidt[1]), v. Noorden]. Bei dieser vermehrten Sekretion kann der ganze Magen-Darmkanal beteiligt sein (z. B. Gastroenterocolitis) oder nur einzelne Abschnitte (Dickdarm, Dünndarm, Typhlon, Sigma, Mastdarm).

Theoretisch müßte man als Entstehungsmöglichkeit für den vermehrten Wassergehalt der Faeces eine Transsudation, Exsudation und vermehrte echte Sekretion annehmen. Praktisch ist eine derartige Trennung vorerst noch nicht möglich. Diarrhöischer Stuhl enthält fast stets Schleim, gelöstes Eiweiß und ein Nucleoproteid [Ad. Schmidt[2])]. Nach Untersuchungen von Schloessmann[3]), Tsuchiya[4]) findet Ausscheidung von gelöstem Eiweiß und Nucleoproteid in den Faeces Erwachsener unter normalen Verhältnissen nicht statt. Das Eiweiß im diarrhöischen Stuhl stammt nicht aus der Nahrung, sondern entsteht durch Transsudation oder Exsudation aus der geschädigten Darmwand (Ad. Schmidt, Schloessmann); daraus ergibt sich auch seine diagnostische Bedeutung. Methoden zur Bestimmung dieses gelösten Eiweißes in den Faeces sind von Simon[5]), Ury[6]), Schloessmann[3]), Tsuchiya[4]) angegeben worden. Die unter den pathologischen Verhältnissen in den Faeces gefundene Steigerung des Nucleoproteidgehaltes verdankt ihre Entstehung ebenfalls nicht der Nahrung, sondern der Darmwand selbst, vielleicht einer vermehrten Abstoßung von Epithel.

Auf die Ursache dieser vermehrten wäßrigen Sekretion des Darmes, also der Diarrhöen, sei im folgenden nur kurz eingegangen. Nach einer alten, von Nothnagel stammenden Einteilung kann man die Diarrhöen ihrer Entstehung nach einteilen in solche, die 1. von der Darmwand, 2. von dem Darminhalt, 3. vom Nervensystem, 4. vom Blut ausgehen. Diese Einteilung erlaubt selbstverständlich keine scharfe Trennung, denn einzelne Kategorien greifen ineinander über, so kann z. B. eine vom Darminhalt oder vom Blut ausgehende Ursache die Darmwand in Entzündung versetzen.

Zu der ersten angeführten Gruppe gehören die Durchfälle, die *anatomischen Veränderungen der Darmwand* ihre Entstehung verdanken, wie z. B. Entzündungen bakterieller und nichtbakterieller Herkunft (Darmkatarrh, Enteritis, Colitis usw.), Neubildungen, Geschwüre, Kreislaufstörungen, Atrophien bzw. Degeneration des Epithels (Amyloid). Auch das von v. d. Reis[7]) aufgestellte Krankheitsbild, der sog. endogenen Infektion des Dünndarms würde hierher gehören, denn nach Ansicht jenes Autors verdankt es seine Entstehung weniger einer Infektion — weshalb jener Name mir nicht recht glücklich erscheint —, als einer Änderung in der Sekretion des Darmsaftes, die das Verhältnis der H-Ionen zu den OH-Ionen im Darm vorschiebt.

Zu den *Diarrhöen, die vom Darminhalt ausgehen*, gehören die durch Eingeweidewürmer (D. entozoica), durch Kotstagnation (D. stercoralis) hervorgerufenen. Auch die oben bereits erwähnten Diarrhöen durch Abführmittel gehören hierher, ferner die durch Nahrungsmittel in ungeeigneter Form oder unzweckmäßiger Zusammensetzung (z. B. Bier und Obst) hervorgerufenen Durchfälle.

Ein besonderes Kapitel bilden hier die Ernährungsstörungen der Säuglinge, soweit sie mit Durchfällen einhergehen. Gerade für deren Genese hat sich in

[1]) Schmidt, Adolf: Ausführliche Literatur s. in Schmidt-v. Noorden, S. 799.
[2]) Schmidt, Adolf: in Schmidt-Strasburgers Faeces des Menschen.
[3]) Schloessmann: Über Nachweis und Auftreten gelösten Eiweißes in den Faeces Erwachsener. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 60, S. 272. 1906.
[4]) Tsuchiya: Über das Auftreten des gelösten Eiweißes in den Faeces Erwachsener und sein Nachweis mittels der Biuretreaktion. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 5, S. 455.
[5]) Simon: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 10. 1904.
[6]) Ury: Zitiert auf S. 1244.
[7]) v. d. Reis: Vortrag und Diskussionsbemerkung auf der 4. und 5. Tagung der Ges. f. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankh. Berlin 1924 und Wien 1925.

letzter Zeit immer mehr die Erkenntnis herausgebildet, daß ihre Ursache vor allem in der zugeführten Nahrung selbst und ihrer Veränderung im Darminnern liegt. (Einzelheiten siehe neue Lehr- und Handbücher der Kinderheilkunde.)

Im weiteren Sinne sind hier auch zu nennen die durch Störung der Wechselbeziehung zwischen den einzelnen Organen des Verdauungskanales erzeugten Diarrhöen. Auf die engen funktionellen Beziehungen zwischen Magen, Pankreas, Darm hatten wir oben bereits hingewiesen. Fehlen des Magensaftes, Herabsetzung der Salzsäure und des Pepsins läßt ungenügend verdaute grobe Speisen in den Darm treten, zumal bei diesen Erkrankungen noch eine rasche Entleerung des Magens vorhanden ist. Die in den Darm gelagenden groben Brocken reizen den Darm zur Sekretion, besonders da der mechanische Reiz der Haupterreger der wäßrigen Darmsekretion ist. Hinzu kommt, daß bei Fehlen der Salzsäure andererseits auch die Pankreassekretion leiden muß, da Salzsäure nach Pawlows[1]) Versuchen der Haupterreger der Pankreassekretion ist. Mangelhafte Sekretion von Pankreassaft bringt aber wieder, wie wir oben sahen, eine mangelhafte Fermentsekretion des Darmes mit sich. So müssen abnorme Verdauungsprodukte entstehen, die ihrerseits wieder die Darmwand reizen können. Schlechte Eiweißverdauung kann andererseits wieder durch bakterielle Einwirkung zur Fäulnis führen und mit Durchfällen einhergehen. So greift eins in das andere. Man braucht dazu nicht allein die schlechte Bindegewebsverdauung durch Ausfall der Magenfunktion für die Entstehung dieser sog. *gastrogenen Diarrhöen* in den Vordergrund zu stellen, wie das Ad. Schmidt getan hat. Schließlich ist eines nicht bei der Entstehung der gastrogenen Diarrhöen zu vergessen. Menschen mit fehlender Salzsäure des Magens sind doch anfälliger für Infektionen des Magen-Darmkanals, da die bakterienschädigende Wirkung der Salzsäure fehlt. Das scheint mir die natürlichste Erklärung für die Häufung der gastrogenen Diarrhöen gerade im Sommer, wie ich es immer wieder gesehen habe. Ähnlich wie der Ausfall der Magenfunktion führt auch der des Pankreas zu Durchfällen, *„pankreatogene Diarrhöen"*, ob es freilich neben einem organischen auch einen rein funktionellen Ausfall des Pankreas gibt, ist noch durchaus umstritten. In diese Durchfälle, die durch Störung der Wechselbeziehung zwischen den einzelnen Teilen des Magen-Darmkanales entstehen, gehören auch die Durchfälle nach Operationen am Magen, vor allem nach Resektionen. Auch sie sind meist nichts anderes als sog. gastrogene Diarrhöen.

Von der gastrogenen Diarrhöe führt eine direkte Brücke zur sog. Fäulnisdyspepsie.

Das Wort *Darmdyspepsie*, das vor allem in Zusammenhang mit Gärungs- und Fäulnisdyspepsie in Gebrauch ist, wurde von Nothnagel und nach ihm von Ad. Schmidt gebraucht für von der Norm abweichende Verdauungsvorgänge innerhalb des Darmrohres. Schmidt[2]) zieht auch in diesen Begriff hinein die „funktionellen Störungen in der quantitativen und qualitativen Absonderung der Darmsekrete". Er stellt sie in einen gewissen Gegensatz zu den Erkrankungen mit Veränderungen der Darmwand, mit entzündlicher Reizung derselben. In dieser Schärfe läßt sich der Begriff kaum aufrechterhalten, denn funktionelle Störungen im Darminhalt und anatomische Veränderungen der Darmwand stehen oft doch in engstem Zusammenhang. Kommt nun noch hinzu, daß die veränderte Zusammensetzung des Darminhaltes gute Existenzbedingungen für Bakterien schafft, so ist die Grenze zu den bakteriellen Infektionen des Darmes schon gar nicht mehr zu ziehen. Im übrigen sei der, der sich für den Begriff der Dyspepsie interessiert, auf die neueste Darstellung Strasburgers in v. Bergmann-Staehelins Handb. d. inn. Med. verwiesen.

Das von Ad. Schmidt aufgestellte Bild der *Fäulnisdyspepsie* ist charakterisiert durch ein Überwiegen der Fäulnisvorgänge im Darm mit Abgang dünner,

[1]) Pawlow: Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden 1898.
[2]) Schmidt, A.: In der 1. Aufl. der Klinik der Darmkrankheiten 1913.

faulig stinkender Stühle alkalischer Reaktion. Diese vermehrte Fäulnis des Eiweißes ist an sich natürlich eine Folge der Tätigkeit der Fäulnisbakterien, aber der letzte Grund für die vermehrte Fäulnis scheint trotz aller Publikationen nicht klar. Die Frage liegt nämlich so, ob es sich um eine bestimmte Infektion mit fäulniserregenden Bakterien handelt oder ob die Nahrungsmittel- bzw. ihre Abbauprodukte in einem solchen Zustand in gewisse Darmabschnitte treten, daß sie das Überwuchern von Fäulnisbakterien begünstigen. Und diese Frage ist bis jetzt nicht geklärt. Übrigens gibt es auch eine Form *sekundärer* Fäulnisdyspepsie, bei der nicht die eingeführten Nahrungsmittel der Fäulnis verfallen, sondern die von der Darmwand bei Reizung und Entzündung gelieferten eiweißreichen Ex- oder Transsudate.

Weiterhin gehört zu den mit einer vermehrten Darmsekretion einhergehenden Darmerkrankung die sog. *Gärungsdyspepsie*, wie sie von Schmidt und Strasburger[1]) 1901 beschrieben worden ist; sie geht mit wasserreichen, sauer riechenden und sauer reagierenden, mit Gasblasen durchsetzten Stühlen einher. Diesem Krankheitsbild liegt eine Insuffizienz der Stärkeverdauung zugrunde, und zwar ist der Vorgang offenbar so, daß gärungsfähiges Material, statt bereits in den oberen Teilen des Magen- und Darmtractes abgebaut und resorbiert zu werden, in die tieferen Darmabschnitte (unteres Ileum, Coecum) verschleppt wird, wo es der Gärung anheim fällt. Auch die Gärung ist Folge bakterieller Tätigkeit. Die Frage liegt nun so, warum angreifbare Stärke nicht oben im Darm verdaut wird, sondern in den unteren Teil des Darmes gelangt. Die letzte Ursache ist auch hier wieder nicht ganz klar. Ad. Schmidt sieht sie in einer „konstitutionellen Schwäche des Celluloseverdauungsvermögens", v. Noorden in einer konstitutionell erhöhten Reizbarkeit des Darmes gegenüber den Produkten saurer Kohlenhydratgärung. Von Interesse für uns, vom Standpunkt der pathologischen Physiologie der Darmdrüsen aus, ist es, daß Strasburger die Ursache der Gärungsdyspepsie in einer mangelhaften Absonderung von diastischem Ferment durch das Pankreas oder die oberen Teile des Dünndarmes sieht und dafür auch eine Reihe von einleuchtenden Gründen anführt. Auch hierfür sei auf seine Darstellung in von Bergmann-Staehelins Handbuch der inneren Medizin verwiesen.

Recht interessant sind die *vom Nervensystem ausgehenden Durchfälle*. Bei ihnen spielt neben der Beschleunigung der Peristaltik eine auf dem Nervenweg ausgelöste profuse, wäßrige Sekretion eine Rolle. Aus der Tatsache, daß Pilocarpin die wäßrige Sekretion des Darmes erregt, Atropin sie hemmt, müßte man schließen, daß der Parasympathicus der fördernde Nerv für die Sekretion ist und diese Durchfälle durch Erregung des Parasympathicus oder Lähmung des Sympathicus zustande kommen. Anatomisch sind beide Nervensysteme am Darm aber tatsächlich so eng verflochten, daß eine Trennung kaum möglich erscheint.

Die nervösen Diarrhöen sind von Trousseau[2]) zuerst beschrieben. Man muß hier wohl unterscheiden zwischen Psychoneurosen des Darmes und eigentlichen Neurosen, oder besser allgemeiner gesagt solchen Betriebsstörungen des Darmes, die ohne Beteiligung der Psyche durch Erregung des Nervensystems, oft gerade eines besonders empfindlichen Systems („vegetatives System") zustande kommen. Der Prototyp der Psychoneurose ist die *Angst- oder Aufregungsdiarrhöe*, wie wir sie ja besonders eindrucksvoll im Krieg erlebt haben.

In dieser Beziehung ist mir unvergeßlich ein Anblick, der sich uns bot, als wir in der Frühjahrsoffensive 1918 nach stundenlangem, furchtbarem Trommelfeuer in die englischen

[1]) Schmidt u. Strasburger: Intestinale Gärungsdyspepsie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 69, S. 570. 1901.

[2]) Trousseau: Med. Klin. 1866.

Gräben eindrangen. Ein großer Teil der Engländer lag erschossen mit Diarrhöen auf oder an der Latrine.

Zu den Neurosen ohne Psychogenie gehören die Darmkrisen der Tabiker und die Diarrhöen, die reflektorisch auf dem Wege des sog. viscero-visceralen Reflexes durch reflektorische Übertragung von einem Organ zum anderen zustande kommen (Durchfälle bei Genitalaffektionen, Gallenblasenaffektionen, z. B. als Aura des Anfalles u. ä.). In dieser Beziehung ist es auch recht interessant, daß man bei Tieren nach Versuchen von Hay[1]) durch Einspritzung von konzentrierten Salzlösungen unter die Bauchhaut Durchfälle erzielen kann, weil sie reflektorisch die vom gleichen Segment innervierten Därme reizen, während diese Wirkung bei Einspritzung in andere Hautstellen ausbleibt.

Zu den reflektorisch auf dem Nervenweg entstehenden Diarrhöen gehören auch die sog. *Erkältungsdiarrhöen*, wie sie z. B. nach plötzlicher Abkühlung durch Sitzen auf einem kalten Boden oder Stehen in kaltem Wasser entstehen und wie wir sie gerade im Kriege erlebten. Hier folgt die wäßrige Entleerung oft so rasch auf die Abkühlung, daß man diese Tatsache nur durch reflektorische Übertragung erklären kann.

Einen Hinweis auf den Einfluß, den das Nervensystem auf die Sekretion des Darmes ausübt, gibt die Tatsache der sog. *„paralytischen Darmsekretion"*: Durchschneidung aller zuführenden Nerven zu einer isolierten Darmschlinge führt zu einer 24 Stunden anhaltenden starken Sekretion, wobei der abgeschiedene Saft in seiner Zusammensetzung durchaus dem normalen Saft gleicht, also auch Fermente enthält [Moreau[2]), Hanau[3]), Mendel[4]), Falloise[5]), Molnar[6])], ein Hinweis darauf, daß normalerweise vom Nervensystem aus Hemmungsmechanismen bestehen.

Es bleibt schließlich als letztes die Entstehung der *Durchfälle durch vom Blut aus wirkende Ursachen*. Hierher gehören die *Diarrhöen bei Urämie*, welche ihre Entstehung dem in das Darmlumen aus dem Blute ausgeschiedenen Harnstoff verdanken sollen, der sich dort in kohlensaures Ammoniak umwandelt. Ferner die *bei manchen Infektionskrankheiten auftretenden Diarrhöen* bei Malaria, Cholera, Sepsis, Pneumonie, Erysipel. Bei der Cholera nimmt man an, daß das von den Vibrionen gebildete Gift resorbiert wird, auf dem Blutwege zu den Darmdrüsen gelangt und sie zu stärkster wäßriger Sekretion erregt (Nothnagel). Bei Typhus [Fleiner[7])] und Cholera sind schon Durchfälle vorhanden, ehe entzündliche Prozesse am Darm nachweisbar sind. Hierher gehören auch die Durchfälle bei *Anaphylaxie* und den sog. *Idiosynkrasien*, z. B. bei manchen Personen nach dem Genuß von Erdbeeren, Krebsen, ja von Hühnereiweiß. Die starke Beteiligung des Magendarmkanals bei der Anaphylaxie mit blutig-schleimigen Durchfällen [Biedl und Kraus[8])] haben Schittenhelm und Weichardt[9])

[1]) Hay: Journ. of anat. a. physiol. Bd. 16/17, S. 188. 1884.

[2]) Moreau: Bull. de l'acad. de med. Bd. 35. 1870 u. Zentrabl. f. med. Wiss. 1869, S. 209.

[3]) Hanau: Experimentelle Untersuchungen über die Physiologie der Darmsekretion. Zeitschr. f. Biol. Bd. 22, S. 195. 1886.

[4]) Mendel, L. F.: Über den sog. paralytischen Darmsaft. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 63, S. 425. 1896.

[5]) Falloise: L'origine sécrétoire du liquide obtenu par énervation d'une anse intestinale. Arch. internat. de physiol. Bd. 1, S. 261. 1904.

[6]) Molnar, B.: Zur Analyse des Erregungs- und Hemmungsmechanismus der Darmsekretion. Dtsch. med. Wochenschr. 1909, S. 1384.

[7]) Fleiner: Jahreskurse für ärztliche Fortbildung 1913, H. 3.

[8]) Biedl u. Kraus: Experimentelle Studien über Anaphylaxie. Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 11. — Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 4 u. 7. 1910. — Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 39.

[9]) Schittenhelm u. Weichardt: Anaphylaktische Durchfälle. Dtsch. med. Wochenschrift 1911, Nr. 19.

dazu geführt, von einer besonderen Enteritis anaphylactaica zu sprechen. Die schon von MATTHES[1]) beschriebenen Diarrhöen nach Albumosenverabreichung gehören wohl ebenfalls zur Anaphylaxie. Ich glaube auch, daß manche Erscheinungen, die sich im Anschluß an chronische Darminfektionen, wie z. B. nach Ruhr, entwickeln, weniger der Ausdruck einer Infektion selbst sind, denn Erreger lassen sich in diesen Stadien nicht mehr nachweisen, als vielmehr Ausdruck anaphylaktischer oder besser allergischer Reaktionen. Umstimmung durch Proteinkörpertherapie läßt oft Besserung erzielen, und am auffälligsten war mir, daß ich einige Fälle chronischer Ruhr nach jahrelanger Dauer durch künstliche Erzeugung einer Anaphylaxie zur Heilung bringen konnte.

Ein besonderes Kapitel der vom Blut aus entstehenden Durchfälle sind die *Diarrhöen bei innersekretorischen Störungen*. Experimentelle Untersuchungen hierzu liegen von MARBÉ[2]) vor, der durch Schilddrüse eine Vermehrung der Darmsekretion bis auf das Doppelte erzielte. Klinisch sind Durchfälle bekannt bei der BASEDOWschen Krankheit und bei der ADDISONschen Krankheit. Vermutet worden ist, daß bei der ersteren Steigerung des Tonus des sekretionsfördernden Vagus, bei der letzteren Ausfall des hemmenden Sympathicus eine Rolle spielt; bewiesen ist das nicht. Bei beiden Erkrankungen kommen übrigens neben wäßrigen Durchfällen Fettstühle vor, die von einigen Autoren auf Pankreasinsuffizienz bezogen werden. Auch im *Klimakterium* treten Durchfälle auf, die entzündliche Kennzeichen vermissen lassen und den Charakter der Sekretionsneurose tragen [G. SINGER[3])].

Es bleibt noch übrig, die Bilder veränderter Funktion der Drüsenzellen des Magen- und Darmkanals zu erwähnen, die mit einer *vermehrten Schleimsekretion* einhergehen. Im allgemeinen lassen sich freilich die Bilder einer Überfunktion der wäßrigen Sekretion und der Schleimsekretion schwer trennen. Durchfälle, vor allem entzündlicher Natur, gehen meist mit vermehrter Abscheidung auch von Schleim einher.

Der Schleim ist das Produkt der im ganzen Darmkanal verteilten tubulösen Drüsen. Der größte Teil des im Faeces gefundenen Schleimes stammt aus dem Dickdarm. Das Vorhandensein von Schleim in den Faeces wurde von AD. SCHMIDT als unbedingtes Zeichen einer vorhandenen Entzündung aufgefaßt. Neuere Darstellungen (v. NOORDEN, STRASBURGER) haben den Satz dahin eingeschränkt, daß Schleim zwar meistens, aber nicht immer, eine Entzündung anzeigt. Wir stehen auf dem Standpunkt, daß geringe Beimengungen von Schleim zu den Faeces durchaus in den Bereich des Physiologischen gehören.

Pharmakologisch läßt sich eine Steigerung der Schleimabsonderung des Darmes erzielen durch Zufuhr kohlensaurer Alkalien (MEYER-GOTTLIEB). Vermehrte Schleimbildung tritt im Darm auch auf durch verstärkten mechanischen Reiz (z. B. harte Kotballen) oder chemischen Reiz (z. B. Schleimvermehrung durch Argentum-nitricum-Einläufe).

Ein ganz eigenartiges Krankheitsbild, das eine exquisite Hyperfunktion gerade der Schleimproduktion erkennen läßt, ist die sog. *Myxoneurosis intestinalis membranacea*, früher auch Colica mucosa genannt. Diese Krankheit ist 1825 zum erstenmal von MASON GOOD[4]) beschrieben worden, die eigentliche Herausarbeitung des Krankheitsbildes verdanken wir v. LEYDEN[5]) und NOTHNAGEL.

[1]) MATTHES: Arch. f. klin. Med. Bd. 54, S. 39. 1895.

[2]) MARBÉ: Influence du corps thyreoide etc. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 70, S. 1028. 1911.

[3]) SINGER, G.: Erkrankungen des Darmes bei Erkrankungen des Blutes, des Stoffwechsels und anderen Erkrankungen. In Kraus-Brugschs Spez. Pathol. u. Therapie Bd. 6. 1. Hälfte, II. Teil, S. 826.

[4]) MASON GOOD: Zitiert nach NOTHNAGEL auf S. 154.

[5]) v. LEYDEN: Verhandl. d. Ver. f. inn. Med. 1882 u. Dtsch. med. Wochenschr. 1882, Nr. 16 u. 17.

Bei dieser Krankheit kommt es anfallsweise mit oder ohne Schmerzen zur Entleerung großer Massen manchmal wasserreichen, meist jedoch wasserarmen Schleimes aus dem Darm, die band- oder röhrenförmige Gestalt haben, manchmal richtige Darmausgüsse darstellen. Die Erkrankung befällt ausnahmslos nervöse, neurasthenische, hysterische, neuropathische Personen, meist Frauen. Der entleerte Schleim enthält gelegentlich eosinophile Zellen, Charcot-Leydensche Krystalle und besteht chemisch überwiegend aus Mucin.

Der ursprüngliche Nothnagelsche Ausdruck, Colica mucosa, ist nicht ganz treffend, da auch Fälle ohne Schmerzen, ohne Kolik vorkommen, so daß C. A. Ewald[1]) den Namen Myxoneurosis intestinalis membranacea einführte.

Die *Pathogenese der Erkrankung* stellt eines der umstrittensten Gebiete der Darmkrankheiten dar. Ein Teil der Autoren sieht in ihr eine reine Sekretionsneurose des Darmes ohne Entzündung [Nothnagel, v. Leyden[2]), v. Leube[3]), v. Noorden[4]), v. Struempell[5]), Strasburger[6]), um nur wenige zu nennen), ein anderer Teil hält die Krankheit für organisch bedingt und glaubt, daß ohne Colitis eine Colica mucosa nicht entstehen könne Ad. Schmidt[7]), R. Schmidt[8]), Boas[9]), Åkerlund[10]), Soupault und Jouaust[11]), R. Schuetz[12]) u. a.], andere nehmen eine Mittelstellung ein.

Die pathologische Anatomie vermag keine Entscheidung zu bringen. Ein Teil der Autoren berichtet über Fälle, in denen bei der anatomisch-histologischen Untersuchung sichere Zeichen einer Entzündung nicht gefunden wurden [Marchand[13]), O. Rothmann[14]), L. v. Jagič[15]), Albu[16])]. Vor allem Marchands neuere Untersuchungen weisen auf eine reine Sekretionsneurose hin. Ein Teil der Autoren berichtet dagegen über entzündliche Veränderungen [J. C. Hemmeter[17]), Elsner[18]), M. Rothmann[19])].

Die ganze Frage wird dadurch erschwert, daß es zweifellos Fälle von echter Colitis gibt, die mit reichlicher Schleimabsonderung einhergehen (*Colitis mucosa*, *Enteritis membranacea*), und daß auch anscheinend bei der reinen Colica mucosa sekundär sich entzündliche Veränderungen aufpfropfen können. Immerhin

---

[1]) Ewald: Dtsch. med. Wochenschr. 1893, Nr. 41.

[2]) v. Leyden: Zitiert auf S. 1249.

[3]) v. Leube: Diagnostik innerer Krankheiten, 5. Aufl., S. 331. 1898.

[4]) v. Noorden: Über die Behandlung der Colica mucosa. Zeitschr. f. praktische Ärzte 1898, Nr. 1. — v. Noorden u. Dapper: Die Schleimkolik des Darmes und ihre Behandlung. Berlin 1903.

[5]) v. Struempell: Asthma bronchiale und seine Beziehungen zur exsudativen Diathese. Med. Klin. 1910, Nr. 23.

[6]) Strasburger: In Mohr-Staehelins Handb. d. inn. Med. 1918 und in v. Bergmann-Staehelins Handb. d. inn. Med. Bd. 3, T. 2. 1926.

[7]) Schmidt, Ad.: Klinik der Darmkrankheiten. Wiesbaden 1912.

[8]) Schmidt, Rudolf: Wien. med. Wochenschr. 1905, Nr. 4; Sitzungsber. d. Berlin. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk. v. 12. Jan. 1905.

[9]) Boas: Dtsch. med. Wochenschr. 1900, Nr. 33 u. Berlin. klin. Wochenschr. 1903, Nr. 22.

[10]) Åkerlund: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 1, S. 396. 1895.

[11]) Soupault u. Jouaust: Soc. méd. des hôpit. 1904.

[12]) Schütz: Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. Bd. 22, S. 489. 1905 u. Münch. med. Wochenschrift 1900, Nr. 17.

[13]) Marchand: Zur Pathologie und pathologischen Anatomie des Bronchialasthmas (und der Colica mucosa). Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 61, S. 251. 1916.

[14]) Rothmann, O.: Dtsch. med. Wochenschr. 1887, Nr. 27.

[15]) Jagič, L. v.: Zur Histologie der Enteritis membranacea und des Dickdarmkatarrhs. Wien. klin. Rundsch. 1901, Nr. 41.

[16]) Albu: Therapie der Gegenwart 1906. Juniheft.

[17]) Hemmeter: Diseases of the intestiones, 1901, zitiert nach Schmidt-v. Noorden auf S. 330.

[18]) Elsner: Dtsch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 38.

[19]) Rothmann, M.: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 23, S. 326. 1893.

scheint es doch bezeichnend und ist von einer gewissen Beweiskraft, daß überhaupt Fälle von Myxoneurose ohne entzündliche Veränderungen von den Pathologen beschrieben worden sind.

Für die Colica mucosa ist der Vergleich mit dem Asthma bronchiale gezogen worden [v. Struempell[1])]. Man hat von einem „Asthma des Darmes" gesporchen. Tatsächlich findet sich neben den erwähnten eosinophilen Zellen und Charcot-Leydenschen Krystallen im Schleim auch im Blut eine Vermehrung der eosinophilen Zellen während des Anfalles, so daß eine gewisse Berechtigung dieser Analogie mit dem Asthma wohl gegeben erscheint und Eppinger und Hess[2]) sich berechtigt glaubten, die Colica mucosa als Ausdruck der „Vagotonie" aufzufassen.

Wir nehmen an, daß es eine echte Myxoneurose des Darmes gibt, die auf rein nervösem Wege zustande kommt. Es muß aber auch hierbei wieder geschieden werden in reine Psychoneurosen und in somatische Neurosen oder besser Betriebsstörungen ohne Psychogenie. Daß es durchaus eine Psychoneurose in der bezeichneten Richtung gibt, zeigt der verblüffende Erfolg, den man manchmal durch Psychotherapie erzielt.

[1]) v. Struempell: Zitiert auf S. 1250.
[2]) Eppinger u. Hess: Die Vagotonie. Berlin 1910.

Die äußere Sekretion des Pankreas unter pathologischen Bedingungen.

Von

N. Guleke

Jena.

Zusammenfassende Darstellungen.

Albrecht: Etude sur les maladies du pancréas. Paris 1866. — Carnot: Maladies du pancréas. Paris 1908. — Claessen: Die Krankheiten der Bauchspeicheldrüse. Köln 1842. — Gross u. Guleke: Die Erkrankungen des Pankreas. Berlin: Julius Springer 1924. — Guleke: Die neueren Ergebnisse in der Lehre der akuten und chronischen Erkrankungen des Pankreas. Ergebn. d. Chir. u. Orthop. Bd. 4. 1912. — Heiberg: Die Krankheiten des Pankreas. Wiesbaden: J. F. Bergmann. — Körte: Die chirurgischen Krankheiten des Pankreas. Stuttgart: F. Enke 1898. — Opie: Diseases of the pancreas. 2. Ausg. Philadelphia u. London 1910. — Pawlow: Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden 1898. — Robson u. Moynihan: The pancreas, its surgery and pathology. Philadelphia u. London 1907. — Truhart: Pankreaspathologie, I. Die multiplen abdominellen Fettgewebsnekrosen. Wiesbaden 1902.

Die Abhängigkeit der sekretorischen Leistung der Bauchspeicheldrüse vom Zusammenspiel mit den Magendarmsäften, von der Zusammensetzung der Nahrung und von nervösen Einflüssen läßt es begreiflich erscheinen, daß Störungen in diesen Korrelationen auch zu Veränderungen in der Art der Pankreassekretion und der chemischen Zusammensetzung des Bauchspeichels führen. Erkrankungen der Drüse selbst oder Hindernisse in den Ausführungsgängen, die den Abfluß des Pankreassekretes in den Darm hemmen oder aufheben, können ein mehr oder weniger vollständiges Versiegen der Pankreassekretion oder doch einen Ausfall der — manchmal dabei in ganz normaler Weise abgesonderten — Sekrete für die Verdauungsvorgänge verursachen, wodurch nach verschiedenen Richtungen hin verhängnisvolle Folgezustände hervorgerufen werden.

Man hat daher zwischen den durch abnorme, von außen auf das Organ einwirkende Reize bedingten Sekretionsstörungen eines an sich gesunden Pankreas und den durch Erkrankung des Pankreas selbst und Verlegung oder Verletzung seiner Ausführungsgänge verursachten Sekretionsanomalien zu unterscheiden.

Zu den wichtigsten, die Pankreassekretion anregenden Faktoren gehört bekanntlich der saure Magensaft, der nach Untersuchungen von Pawlow[1]), Bayliss und Starling[2]) u. a. bei seinem Eintritt in das Duodenum in diesem die Absonderung des die Pankreassekretion mächtig anregenden Sekretins hervor

[1]) Pawlow: Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden 1898.

[2]) Bayliss u. Starling: The mechanism of pancreatic secretion. Journ. of physiol. Bd. 28, S. 325. 1902. — Bayliss u. Starling: The chemical regulations of the secretory pancreas. Nature Bd. 70, Nr. 1803, Mai 1904.

ruft. Entgegen früheren Anschauungen, nach denen die Wirkung des Sekretins auf nervös-reflektorischem Wege zustande kommen sollte, hat heute die Ansicht von Bayliss und Starling, daß es sich dabei um eine chemische, auf dem Blutwege zustande kommende Erregung der Pankreassekretion handelt, weitverbreitete Anerkennung gefunden. Nach Ehrmann und Lederer[1]) kommen dabei aber wohl in erster Linie die in der Drüse selbst liegenden sympathischen Nerven in Betracht, die durch sekretinhaltige Substanzen angeregt werden.

Es ist danach eigentlich zu erwarten, daß eine Herabsetzung des Säuregehaltes des Magensaftes auch eine Verminderung der Pankreassekretion zur Folge haben muß, und Cohnheim und Klee[2]) traten auf Grund ihrer Untersuchungen auch für diese Auffassung ein. Die Erfahrungen am Krankenbett sind aber in dieser Beziehung keine eindeutigen. Es liegen Beobachtungen vor, bei denen bei der Achylia gastrica in der Tat eine Herabsetzung der Pankreasfunktion nachgewiesen werden konnte [Adolf Schmidt[3]), Gross[4]) u. a.]. Aber schon über den ursächlichen Zusammenhang dieser Störungen gingen die Meinungen sehr auseinander, und der Standpunkt, daß der Säuremangel im Magensaft die direkte Ursache der Pankreasachylie sei, kann heute als verlassen gelten. Ob allerdings die funktionellen Darmstörungen (Durchfälle) die Pankreasachylie bei der Achylia gastrica auslösen [Arthur Mayer[5])] oder ob sie die Folge der Pankreasachylie sind (Gross), ist ebenso ungeklärt wie die Frage, ob nervöse Störungen die Pankreasachylie hervorrufen. Die neueren Untersuchungen von Katsch[6]) und v. Friedrich[7]) an einer größeren Zahl von Achylien mittels Äthereingießungen ins Duodenum zeigten, daß auch bei den Fällen, bei denen ohne den Ätherreiz die Absonderung von Bauchspeichel sehr gering war, durch Ätherein gießung ein reichlicher Bauchspeichelfluß sich erzielen ließ, so daß die Annahme gerechtfertigt erscheint, daß es sich hierbei nur um eine funktionelle, nicht aber um eine organische Erkrankung des Pankreas handelt.

Im übrigen findet sich aber bei einer ganzen Anzahl von Kranken mit Achylia gastrica überhaupt keine Funktionsminderung des Pankreas, sondern die funktionelle Prüfung ergibt völlig normale, ja mitunter sogar erhöhte Werte [Einhorn[8]), Katsch und v. Friedrich u. a.] Auf der anderen Seite ist die Pankreassekretion bei Hyperacidität des Magensaftes keineswegs immer gesteigert. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß die Wechselbeziehungen in dieser Hinsicht viel komplizierter sind, als oft angenommen wird und daß eine Klärung derselben im Einzelfalle noch auf große Schwierigkeiten stößt.

Daß man durch verschiedenartige chemische Reize die Pankreastätigkeit sehr erheblich steigern kann, beweisen die schon erwähnten Versuche von Katsch

---

[1]) Ehrmann u. Lederer: Über das Verhalten des Pankreas bei Achylie und Anacidität des Magens. Dtsch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 20, S. 879.

[2]) Cohnheim u. Klee: Zur Physiologie des Pankreas. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 78, S. 464. 1912.

[3]) Schmidt, Adolf: Über Pankreasachylie und akute Pankreatitis. Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 24, S. 1208.

[4]) Gross, O.: Über das gleichzeitige Vorkommen von Achylia gastrica und pancreatica. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 51, S. 2797.

[5]) Mayer, Arthur: Experimentelle und klinische Untersuchungen über die ascendierende und metastatische Infektion der Bauchspeicheldrüse. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 20, S. 215. 1919.

[6]) Katsch: Zur duodenalen Pankreasdiagnostik. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 39, S. 1804.

[7]) Katsch u. v. Friedrich: Bauchspeichelfluß auf Ätherreiz. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 3, S. 112.

[8]) Einhorn: Neue Studien über die Pankreassekretion. Berlin. klin. Wochenschr. 1915, S. 844.

und v. Friedrich mit der Äthereingießung ins Duodenum und die Salzsäureeingießung nach Deloch[1]).

Nach Katsch und v. Friedrich gießt man 2—4 ccm Schwefeläther durch die Einhornsche Sonde in das Duodenum, nachdem man vorher eine Probe Duodenalsaft zur Untersuchung entnommen hat. Nach wenigen Minuten kann dann reichlich Pankreassaft aspiriert werden, dem nur geringe Mengen Lebergalle beigemengt sind. Deloch spritzt 30 ccm $^{n}/_{10}$-HCl durch die Einhornsche Sonde in das Duodenum ein. Beide Verfahren sind nicht als „physiologisch" anzusehen, liefern aber reichlich Pankreassaft.

Schon die verschiedene Zusammensetzung der gewöhnlichen Nahrung übt einen weitgehenden Einfluß auf die Art und Menge des abgesonderten Bauchspeichels aus, wie durch die Untersuchungen Pawlows, Wohlgemuths[2]) u. a. hinlänglich bekannt ist. Da diese Schwankungen als physiologisch anzusprechen sind, gehört ihre Besprechung nicht hierher. Beobachtungen über schwere Störungen der Pankreassekretion bei Vergiftungen (z. B. nach Trinken von Säure- und Alkalilösungen) scheinen nicht vorzuliegen.

Kurz erwähnt sei in diesem Zusammenhang noch der die Pankreastätigkeit erregende und regulierende *nervöse* Einfluß, der sich sowohl vom Vagus wie vom Sympathicus aus geltend macht. Beide Bahnen enthalten die Pankreassekretion fördernde und hemmende Fasern. Die Hemmung der vom Vagus ausgehenden sekretionsfördernden Reize durch Atropin [Wertheimer und Lepage[3])] beweist, daß es sich dabei um einen echten sekretorischen Reiz und nicht etwa um einen indirekten, durch Erweiterung der Pankreasgefäße wirkenden Einfluß handelt. Das Atropin ruft übrigens keine Verringerung der Menge des abgesonderten Pankreassaftes hervor, sondern setzt nur seine Konzentration herab. Daß durch pathologische Reizzustände im Bereich der genannten Nerven ganz erhebliche Sekretionsanomalien von seiten des Pankreas ausgelöst werden können, ist ohne weiteres anzunehmen. Eine praktische Bedeutung wird ihnen aber in der Regel kaum zukommen, da dabei zwar eine reichlichere Absonderung fermentreichen Sekrets zustande kommt, nicht aber ein Ausfall von Sekret.

Viel wichtiger sind die Störungen der äußeren Pankreassekretion, die bei Erkrankungen oder Verletzungen und bei teilweisem oder völligem Zerfall des Pankreas zustande kommen. Solange allerdings noch Teile des Pankreas funktionsfähig bleiben und der freie Abfluß für das abgesonderte Sekret offen steht, pflegt ein nachweisbarer Ausfall von Sekret auszubleiben. Das kann auch dann noch der Fall sein, wenn das Pankreas zum größten Teil erkrankt oder zerstört ist. Dabei sind es nicht nur langsam sich entwickelnde entzündliche Prozesse oder manche Carcinome, die nach dieser Richtung hin nicht selten Ausfallssymptome lange vermissen lassen, sondern auch bei dem plötzlich zustande kommenden Zerfall des Pankreas bis auf kleine Reste bei der akuten Pankreasnekrose kann ein Ausfall von Pankreassekret im Darm ausbleiben oder nur vorübergehend auftreten.

So war bei einem von Zoepffel[4]) beschriebenen Falle von akuter Pankreasnekrose das Pankreas bis auf einen kleinen Rest des Pankreaskopfes nekrotisch und bei der Operation,

[1]) Deloch: Funktionelle Prüfung der äußeren Pankreassekretion. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 30, S. 27. 1922.

[2]) Wohlgemuth: Experimentelle Untersuchungen über den Saft der Bauchspeicheldrüse des Menschen. Berlin. klin. Wochenschr. 1907, S. 47; Biochem. Zeitschr. Bd. 39, S. 302. 1912.

[3]) Wertheimer u. Lepage: Sur les fonctions réflexes des ganglions abdominaux du sympathique dans l'innervation sécrétoire du pancréas. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 2 u. 3, S. 335.

[4]) Zoepffel: Über die Rolle der Blutung usw. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 163, S. 24. 1921.

14 Tage nach Beginn der Attacke, als gelöster Organsequester entfernt worden. Anfänglich wurde danach neben vorübergehender Glykosurie Kreato- und Steatorrhöe beobachtet, doch schon in 3 Wochen hatte Patient 17 Pfund zugenommen, nachdem die Ausfallserscheinungen von seiten des Pankreas schnell abgeklungen waren.

Das Ausbleiben oder Auftreten von Störungen der äußeren Sekretion des Pankreas hängt ganz davon ab, ob die noch funktionsfähig gebliebenen Teile des Pankreas ihr Sekret in den Darm entleeren können oder nicht. Es scheint, daß bei Durchgängigkeit des Ausführungsganges die Sekretionstätigkeit verhältnismäßig geringer Drüsenteile so ausgiebig sein, vielleicht auch sich so steigern kann, daß dadurch allen Anforderungen genügt wird. Bei manchen Fällen tritt nur eine relative, auf einzelne Teile der Nahrungsbestandteile sich beziehende Insuffizienz auf, die durch entsprechende Diät ausgeglichen werden kann. So kann die Fettverdauung viel hochgradiger gestört sein als die Fleischverdauung, wie bei einem Fall Albus[1]), bei dem der Ductus pancreaticus durch ein Duodenalcarcinom komprimiert war [vgl. auch Einhorn[2])].

Man sollte erwarten, daß der durch Pankreaserkrankungen verursachte Ausfall des Bauchspeichels und das Fehlen seiner wichtigen Fermente im Darm so schwerwiegende Störungen der Verdauung hervorrufen müßten, daß über die dadurch bedingten Ausfallserscheinungen keinerlei Unklarheiten bestehen. In Wirklichkeit ist das durchaus nicht der Fall, und die in dieser Beziehung an pankreaskranken Menschen gemachten Beobachtungen enthalten ebenso viele Widersprüche wie die mittels totaler und partieller Pankreasexstirpation erzielten Ergebnisse des Tierexperiments. Ganz abgesehen von der verschiedenen Schwere der Veränderungen im Einzelfalle, ganz abgesehen auch davon, daß nicht selten nur das eine oder andere Ferment im Pankreassaft bei genügender Absonderung der anderen Fermente insuffizient ist, wird die Beurteilung dessen, wieweit die Verdauungsstörungen im Einzelfalle pankreatogenen Ursprungs sind, dadurch erschwert, ja oft unmöglich gemacht, daß die Lösung der dem Bauchspeichel zufallenden Aufgaben auch von anderen, im Magendarmkanal anzutreffenden Fermenten übernommen werden kann. So kommt es, daß die Diskussion über die meisten im folgenden zu besprechenden Fragen auch heute noch nicht abgeschlossen ist.

Da die *Eiweißverdauung* ebenso wie die Kohlehydratverdauung außer durch das Trypsin des Pankreas auch durch andere im Darmkanal vorhandene Fermente besorgt werden kann, andererseits Störungen in der Eiweißverdauung und Ausnutzung auch bei den verschiedensten andersartigen, mit Durchfällen einhergehenden Erkrankungen des Magendarmkanals auftreten, so ist es schwer, ein sicheres Urteil über die Bedeutung des Trypsinausfalles im einzelnen Falle zu gewinnen, zumal der Grad der Pankreasstörungen in jedem Falle ein wechselnder ist. Nach Ehrmann[3]), O. Gross[4]) u. a. „scheint eine Kombination von Azotorrhöe und Kreatorrhöe, d. h. das massenhafte Vorkommen unverdauter quergesteifter Muskelfasern neben der Azotorrhöe charakteristisch für den funktionellen Ausfall der pankreatischen Peptolyse zu sein". Nach Gross' Ansicht ist die verminderte Eiweißausnutzung lediglich eine Folge der durch den Trypsinmangel bedingten ungenügenden Eiweißspaltung, und nicht etwa auf eine innersekretorisch bedingte Resorptionsstörung zurückzuführen. Die dabei für den

[1]) Albu: Beiträge zur Diagnose der inneren und chirurgischen Pankreaserkrankungen. Samml. zwangl. Abh. a. d. Geb. d. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankh. Bd. 3, H. 1. 1911.

[2]) Einhorn: Zitiert auf S. 1253.

[3]) Ehrmann: Stoffwechsel- und Stuhluntersuchungen bei einem Fall von chronischer Pankreatitis. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 69, S. 319. 1910.

[4]) Gross, O.: Einiges zur Diagnose und Pathologie der Pankreaskrankheiten. Med. Klinik 1919, Nr. 33 u. 34; Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 58.

Körperhaushalt verlorengehenden N-Mengen können nach Brugsch[1]) 20 bis 25% des in der Nahrung zugeführten Stickstoffes betragen oder noch größer sein und stellen demnach einen sehr beträchtlichen Verlust für den Körperhaushalt dar. (Bezüglich der Untersuchungsmethoden s. Abschn. B, II, 3b, 4 und 4 b 2.)

Das Fehlen des *fettspaltenden* Pankreasfermentes, des Steapsins im Darm, kann eine mangelhafte Fettverdauung zur Folge haben, die sich in dem Auftreten der bekannten Fett- oder Butterstühle kennzeichnet. Nicht jeder Fettstuhl beweist aber eine Pankreaserkrankung, da Fettstühle sehr oft durch andersartige Erkrankungen hervorgerufen werden (z. B. Darm- und Peritoneal-Tb., Amyloid des Darms, beschleunigte Peristaltik); bei dem Verschluß der Gallenwege sind sie z. B. ein jedem Arzt geläufiges Symptom.

Nach Brugsch sollte dabei ein Fettverlust von ca. 45% des Nahrungsfettes auf das Konto des Gallenabschlusses allein gesetzt werden können. Beträgt die ausgeschiedene Fettmenge erheblich mehr als 60%, so sei ein Pankreasleiden anzunehmen. Nach späteren Untersuchungen desselben Autors sind die Schwankungen in der Fettausnutzung aber so erheblich, daß bestimmte Schlüsse aus den genannten Zahlen auch nicht gezogen werden können.

Bei der mangelhaften Fettverdauung kann es sich um eine ungenügende Fettspaltung oder um eine Störung der Resorption der Fettspaltungsprodukte handeln. Ein exakter Nachweis dieser Störungen kann, da auch mit dem normalen Kot stets ein gewisser Teil der Nahrungsfette unverdaut ausgeschieden wird [nach Rubner[2]), Friedrich Müller[3]), Schmidt[4]) u. a. 3—10%] nur durch genaue Stoffwechseluntersuchungen erbracht werden. Leider sind die bisher in dieser Beziehung angestellten Forschungen in ihren Resultaten außerordentlich widerspruchsvoll.

Bei den zahlreichen älteren Tierexperimenten, bei denen das Pankreas zum größten Teile exstirpiert oder der Hauptausführungsgang unterbunden wurde, wurde zwar häufig eine schwere Störung der Fettverdauung erzielt [Claude Bernard[5]) u. a.], bei anderen Versuchen blieb diese aber aus. Auf Grund neuerer Untersuchungen ist als sicher anzunehmen, daß die negativen Versuchsergebnisse größtenteils dadurch zu erklären sind, daß die Nebenausführungsgänge des Pankreas, von denen der Hund z. B. 3—4 haben kann, nicht genügend berücksichtigt waren, also kein vollständiger Abschluß des Pankreas vom Darm erzeugt worden war.

Schon die älteren sehr exakten Versuche von Abelmann[6]) und Minkowski ergaben, daß bei Hunden, denen das Pankreas total exstirpiert war, die Resorption des Fettes hochgradig gestört war (nur emulgiertes Fett [Milch] wurde zu 30—50% resorbiert), während die Fettspaltung, wohl durch Bakterienwirkung, befriedigend vor sich ging. Nach Katz[7]) ist wiederum die Spaltung des Fettes herabgesetzt. Brugsch[8]), der sich mit diesen Fragen sehr eingehend befaßt hat, kommt nach anfänglich anderen Resultaten auf Grund verbesserter Versuchstechnik neuerdings auch zu gleichen Versuchs- und klinischen Ergebnissen wie Abelmann und Minkowski: „Gänzlicher Abschluß des Pankreassaftes macht auch beim

[1]) Brugsch: Experimentelle Beiträge zur funktionellen Darmdiagnose. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 6, S. 324. 1909; Dtsch. med. Wochenschr. 1909, S. 2307. — Brugsch u. Masuda: Beiträge zur funktionell-diagnostischen Prüfung der Faeces und Fermente des Pankreas. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 8. S. 617. 1911. — Brugsch: Äußere Pankreasfunktion und Diagnostik. Ebenda Bd. 20, S. 473. 1919.

[2]) Rubner: Über die Ausnutzung einiger Nahrungsmittel im Darmkanal des Menschen. Zeitschr. f. Biol. Bd. 15, S. 115. 1879.

[3]) Müller, Friedrich: Untersuchungen über Ikterus. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 12, S. 45. 1887.

[4]) Schmidt, Ad.: Klinik der Darmkrankheiten. Wiesbaden 1913.

[5]) Claude Bernard: Mémoirs sur le pancréas. Paris 1856.

[6]) Abelmann: Die Ausnutzung der Nahrungsstoffe nach Pankreasexstirpation. Inaug.-Dissert. Dorpat 1890.

[7]) Katz, vgl. Oser: Pankreaskrankheiten. Nothnagels Handbuch Bd. 18, S. 2.

[8]) Brugsch: siehe oben.

Menschen schwerste Fettresorptionsstörung und mäßige Eiweißresorptionsstörung. Ein schwer verdauliches Fett wird so gut wie gar nicht, ein emulgiertes Fett nur in geringer Menge (etwa 20%) resorbiert; die Eiweißresorptionswerte schwanken zwischen 50—80%. Selbst der Abschluß eines Hauptganges des Pankreas kann ohne erhebliche Beeinträchtigung der Verdauung einhergehen, indem man noch verhältnismäßig hohe Fettresorptionszahlen findet (etwa 80%). Die Voraussetzung ist das Vorhandensein eines wirksamen Nebenganges. Eine Erkrankung des Pankreas führt nur dann zu Resorptionsstörungen, wenn der Erguß des Sekretes in den Darm verhindert ist."

Auch die am pankreaskranken Menschen angestellten Beobachtungen enthalten mancherlei Widersprüche. Die zuerst von Friedrich Müller vertretene Anschauung, daß bei Pankreaserkrankungen die Fett*spaltung* herabgesetzt sei, wird heute wenigstens in dieser allgemeinen Fassung nicht mehr anerkannt. Störungen der Fettspaltung können auch trotz normaler Pankreasfunktion bei diarrhoischen Darmerkrankungen vorkommen, bei denen das Pankreassekret infolge zu schneller Darmpassage des Kotes keine Zeit findet, das Nahrungsfett in genügender Weise zu spalten. Andererseits sind im Darmkanal noch andere fettspaltende Enzyme vorhanden [Neuber und Brugsch[1]), Gross[2]) u. a.], die auch bei Fehlen des Pankreassekrets eine genügende Fettspaltung herbeiführen können. Immerhin soll nach Heiberg[3]) u. a. eine veränderte Fettspaltung für eine Pankreasfunktionsstörung sprechen, eine normale Fettspaltung aber keinesfalls gegen eine solche zu verwerten sein.

Die *Resorption* des Nahrungsfettes ist dagegen häufig hochgradig herabgesetzt, wie z. B. bei 2 Fällen von Gross mit schwerer chronischer Pankreatitis, die einige Monate später zugrunde gingen; bei dem einen betrug der Fettverlust ca. 50%, bei dem anderen schwankte er je nach dem Befinden des Kranken zwischen 26 und 80%. Dabei war die Fettspaltung bei diesen Fällen gegenüber der Norm sogar erhöht. Nach Gross ist die mangelhafte Resorption des Fettes nicht nur durch den Ausfall des äußeren Pankreassekretes bedingt, sondern wohl auch auf eine innersekretorische Störung des Pankreas zurückzuführen. Damit steht die Anschauung von Brugsch in Einklang, daß das Pankreas „ein in die Verdauung eingeschobenes Regulationsorgan ist, das, sei es auf nervösem Wege, sei es auf sekretorischem Wege (durch Hormone), teils auf beiden Wegen, eine weitgehende Beeinflussung des gesamten Verdauungstraktus ausübt".

Neuerdings hat Katsch[4]) darauf hingewiesen, daß sich bei leichten Pankreas-Parenchymerkrankungen eine Vermehrung der Pankreaslipase im Blut manchmal nachweisen läßt und im Verein mit in der Pankreasgegend vorhandenen und nach links hin ausstrahlenden Schmerzen, sowie mit dem Auftreten einer hyperalgetischen Hautzone im Bereich des linken 8. Dorsalsegmentes für die Diagnose einer Pankreaserkrankung verwertet werden kann.

Von einigen Autoren [Pratt[5]) u. a.] wird auf die bei Pankreasinsuffizienz vorkommende Verminderung der Seifenbildung hingewiesen. Diese Erscheinung ist aber nach Fr. Müller nicht charakteristisch für den Ausfall des Pankreassekretes, sondern vor allem abhängig davon, ob größere Mengen von freiem Alkali (alkalische Erden) in den Darm gelangen oder nicht.

Dagegen ist das Auftreten von vermehrten Mengen Lecithin in den Fettstühlen für eine Pankreasinsuffizienz ziemlich charakteristisch, da das Lecithin

[1]) Neuber u. Brugsch: Über die Fettverdauung usw. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakologie 1906, S. 55.

[2]) Gross: Zitiert auf S. 1252.

[3]) Heiberg: Zitiert unter zusammenfassende Darstellungen auf S. 1252.

[4]) Katsch: Zur Klinik der Pankreaserkrankungen. Ref. a. d. Tagung f. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankh., Berlin 1924.

[5]) Pratt: The functional diagnosis of pancreatic dislare. Americ. journ. of the med. sciences, März 1912. — Pratt: The intestinal function of the pancreas. Journ. of the med. assoc. Bd. 59, S. 322. 1912.

fast nur vom Pankreassaft im Organismus gespalten wird [Deucher[1])]. Nach Brugsch und Matsuda können allerdings auch Colibakterien im Darmsaft die Spaltung des Lecithins bewerkstelligen.

Die Verdauung der *Kohlehydrate* scheint durch das Fehlen des Bauchspeichels nicht beeinflußt zu werden, denn sowohl die Kohlehydratspaltung, als auch ihre Resorption vollzieht sich beim pankreaskranken Menschen in normaler Weise. Das steht im Widerspruch zu den bekannten Tierversuchen Minkowskis[2]), der beim Hunde nach Pankreasexstirpation gewöhnliche Stärke zum größten Teile im Stuhl unverdaut wiederfand. Es muß also angenommen werden, daß beim Menschen andere Fermente für die fehlende Pankreasdiastase eintreten. Von klinischer Bedeutung ist dagegen, daß bei völligem Abschluß des Pankreassekretes vom Darm die Diastase resorbiert wird und durch die Nieren zur Ausscheidung gelangt. Die Diastasewerte steigen dabei im Blut und im Urin an, während sie im Stuhl sinken. Anders ist das Verhalten bei Fehlen der Pankreasdiastase im Stuhl infolge von Verödung des Pankreas, bei der die Bauchspeicheldrüse kein Sekret oder nur ungenügende Mengen Sekretes produziert. Bei 2 Fällen von kompletter Pankreasatrophie fand Gross im Stuhl nur Spuren Diastase und im Urin auch nur minimale Spuren. Dieser Unterschied läßt sich nach Gross bei der Entscheidung, ob eine schwere Zerstörung der Drüse oder ob ein Verschluß des Ausführungsganges vorliegt, differentialdiagnostisch verwerten.

Katsch[3]) und Bickert[4]) fanden bei leichten Parenchymerkrankungen der Bauchspeicheldrüse viel häufiger als Ausnutzungsinsuffizienzen der Darmverdauung und noch wesentlich häufiger als Glycosurie eine Vermehrung des diastatischen Fermentes im Serum und im Urin.

Der Nachweis vermehrter Diastase im Blut ist ferner nach Noguchi[5]) für die Erkennung von subcutanen Pankreasverletzungen wichtig. Darauf soll weiter unten noch hingewiesen werden.

Als Ausdruck der ungenügenden Ausnutzung der in der Nahrung zugeführten Stoffe ist die Kotmenge bei Pankreaserkrankungen oft ganz enorm vermehrt. So teilt Noorden[6]) mit, daß Kotmengen von 1000 g pro die bei Pankreaserkrankungen keineswegs selten vorkommen, ja sie können sogar erheblich größer sein.

Aus dem Angeführten geht schon hervor, wie wichtig das *Verhalten der Ausführungsgänge des Pankreas* für das Erhaltensein der normalen äußeren Sekretion ist. Wie schon oben hervorgehoben, können schwere Zerstörungen des Pankreasparenchyms ohne Schädigung der Verdauungsvorgänge bestehen, wenn nur der Rest erhaltenen Drüsengewebes sein Sekret in den Darm abführen kann, die Durchgängigkeit des zugehörigen Ausführungsganges erhalten geblieben ist. Die Störungen der Verdauung können bei demselben Kranken ganz erheblichen Schwankungen bezüglich ihrer Intensität unterworfen sein, konform einer vorübergehenden schwereren oder leichteren Gangkompression, wie das bei

[1]) Deucher: Stoffwechseluntersuchungen bei Verschluß des Ductus pancreaticus. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1898, Nr. 11 u. 12.

[2]) Minkowski: Untersuchung über den Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation. Leipzig 1893; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 31. 1893.

[3]) Katsch: Zitiert auf S. 1257. — Katsch: Die Diagnose der leichten Pankreatitis. Klin. Wochenschr. 1925, S. 289. — Katsch: Vom Pankreas. Jahresk. f. ärztl. Fortbild. Jg. 16. Märzheft. 1925. — Katsch: Über 50 Fälle von Pankreatitis. Chirurgischer Kongreß 1925.

[4]) Bickert: Fermentuntersuchungen in der Pankreasdiagnostik. Dissert. Frankfurt a. M. 1925.

[5]) Noguchi: Über die Fermentdiagnose bei Pankreasverletzung. Langenbecks Arch. Bd. 98. S. 545. 1912.

[6]) v. Noorden: Zur Diagnostik der Pankreaserkrankungen. Klin.-therapeut. Wochenschr. 1908. — v. Noorden: Die Zuckerkrankheit. 6. Aufl. 1912.

einem Kranken mit vorgeschrittener Pankreasatrophie und Steinbildung von Glaessner[1]) und Keuthe[2]) beobachtet wurde, bei dem offenbar ein vorübergehender Steinverschluß des Ausführungsganges zeitweise zu schweren Verdauungsstörungen führte, während 4 Jahre später die Schädigung ganz wesentlich zurückgegangen war. Auch bei einem von Brugsch und König[3]) veröffentlichten Fall von operativ geheiltem Pankreasabsceß ergab die Untersuchung vor der Operation, zur Zeit also, als die Pankreasgänge durch den Druck des Abscesses komprimiert wurden, eine Fettresorption von nur 40% (N-Resorption 79%), während sie nach Entleerung und Heilung des Abscesses 74% (bzw. 83%) betrug.

Da das Pankreascarcinom am häufigsten im Pankreaskopf seinen Sitz hat und oft frühzeitig die Hauptausführungsgänge der Drüse komprimiert, und da ferner die chronische Pankreatitis bei ihrer diffusen Ausbreitung in der ganzen Drüse, besonders auch um die Ausführungsgänge herum, bei ihrer Neigung zur Schrumpfung und bei ihrer häufigen Kombination mit Steinen zu Verziehungen, Einengungen, vorübergehendem oder dauerndem Verschluß der Gänge führt, so ist bei diesen Erkrankungen besonders oft mit so schweren Störungen der äußeren Pankreassekretion zu rechnen, daß der Ausfall des Sekretes sich durch die Verschlechterung der Eiweiß- und Fettverdauung kundgibt. Die gleichzeitig einhergehende Zerstörung funktionsfähigen Drüsengewebes, die bei dauerndem Verschluß der Gänge zu einer völligen Atrophie der Gänge führt, muß den Funktionsausfall noch verstärken, übrigens nicht nur in bezug auf die äußere, sondern auch in bezug auf die innere Sekretion des Pankreas. Die relativ seltenen umschriebenen gutartigen Tumoren des Pankreas und ebenso die Cysten lassen dagegen Ausfallserscheinungen meist vermissen, da sie eben nur lokale Veränderungen hervorrufen, die die Funktion der übrigen Drüse nicht nachweisbar schädigen.

Die *Durchtrennung der Ausführungsgänge des Pankreas* hat eine ganz verschiedene Bedeutung, je nachdem der Hauptausführungsgang, beim Menschen in der Regel der Ductus Wirsungianus, in der Nähe seiner Einmündungsstelle in das Duodenum durchtrennt ist, oder ob er weiter davon entfernt oder nur in seinen Nebenästen von der Verletzung betroffen wird. Im letzteren Falle bleiben Ausfallserscheinungen von seiten der äußeren Pankreassekretion ganz aus, da nur ein Teil des Pankreas von seinen Abflußwegen abgeschnitten ist, während der zwischen der Verletzungsstelle und der Vaterschen Papille gelegene Pankreasteil sein Sekret nach wie vor in den Darm ergießen kann. Es kann hierbei, besonders bei seitlich unvollständiger Verletzung der Gangwand, zu einer glatten Heilung der Wunde und zur völligen Wiederherstellung der Kontinuität des Ganges kommen. Beim Menschen ist das freilich viel seltener der Fall als beim Versuchstier (Hund), bei dem die Restitutionsfähigkeit eine geradezu erstaunliche ist. Kommt es bei der Heilung infolge ungenügender Adaptierung der Gangenden zu einem narbigen Verschluß des Ganges, so ist, sofern nicht seitliche Anastomosen oder Nebenausführungsgänge die Ableitung des Sekretes besorgen, eine bindegewebige Induration und schließliche Sklerose und Atrophie des auf diese Weise ausgeschalteten Drüsenabschnittes die regelmäßige Folge. Je näher am Duodenum also die Durchtrennung erfolgt, um so schwerere Folgen zieht sie nach sich. Die Variabilität in den Beziehungen der beiden Hauptausführungsgänge des Menschen, bei dem gelegentlich der Ductus Santorini viel bedeutender

[1]) Glaessner u. Sigel: Organotherapeutische Vermehrung bei Pankreaserkrankungen. Berlin. klin. Wochenschr. 1904, S. 440.

[2]) Keuthe: Ein Fall von Pankreasatrophie. Berlin. klin. Wochenschr. 1909, S. 47.

[3]) Brugsch u. König: Beiträge zur Klinik der Pankreasentzündungen. Berlin. klin. Wochenschr. 1905, S. 1605.

ist als der Ductus Wirsungianus, zueinander und die Verschiedenartigkeit ihres Verlaufes bedingt es allerdings, daß im Einzelfalle auch die Verletzungsfolgen sehr wechselnde sein können. (Beim Hunde mit seinen 3—4 Ausführungsgängen sind die Verhältnisse noch viel komplizierter.)

Es ergibt sich aus dem Gesagten aber von selbst, daß ein völliger Ausfall von Bauchspeichel für die Verdauungsvorgänge im Darm durch Gangverletzungen nur in seltenen Ausnahmefällen zustande kommt. Die Störungen der Verdauung stimmen dann mit den bei Verschluß des Ganges auftretenden, ganz überein.

Viel wichtiger als die Frage nach den Ausfallserscheinungen bei den Gangverletzungen ist die Frage, wo das aus der Verletzungsstelle in die Umgebung sich ergießende Pankreassekret hingelangt und was für Veränderungen es in den verschiedenen Geweben hervorruft.

Verhältnismäßig einfach liegen die Dinge bei den Gangverletzungen, bei denen sich der Pankreassaft durch die äußere Bauchwunde nach außen ergießt, wie das nach penetrierenden Pankreasverletzungen, bei operativen Eingriffen wegen akuter Pankreasnekrose, nach Exstirpation von Pankreastumoren, gelegentlich auch nach Resektion in das Pankreas penetrierender Magengeschwüre vorkommt. Durch die bei diesen Fällen angewandte Tamponade und Drainage wird das Sekret nach Abdichtung des umgebenden Gewebes nach außen abgeleitet und die weitere Umgebung gegen die verdauende Wirkung des Bauchspeichels geschützt, so daß hierbei lediglich der Verlust des Pankreassaftes in die Wagschale fällt. Bei älteren Wunden und ausgebildeten Pankreasfisteln schützt das die Wandung des Fistelganges bildende Granulationsgewebe die Umgebung vor dem Angedautwerden. Die Haut in der Umgebung der Fistelöffnung muß aber durch häufige Anwendung von Zinkpaste oder Zinköl gegen die verdauende Wirkung des Bauchspeichels von vornherein geschützt werden, da es schwer ist, ein Verdauungsekzem dieser Art zur Rückbildung zu bringen, wenn die Hautoberfläche erst einmal maceriert ist.

Die Menge des aus solchen äußeren Pankreasfisteln sich entleerenden Sekretes ist sehr verschieden groß. Sie schwankt zwischen 20- 800 ccm täglich und kann noch größer sein, so daß schon der dadurch zustande kommende Flüssigkeitsverlust die Kranken außerordentlich schwächt. Im allgemeinen bestehen solche Fisteln wochen- und monatelang, wenn die Absonderung nicht eine so erhebliche ist, daß der Kranke infolge des Flüssigkeitsverlustes und des Ausfalles der Verdauungssäfte an Entkräftung zugrunde geht. Meist nimmt die anfangs große Sekretmenge langsam ab, nicht selten versiegt die Absonderung aber ganz plötzlich von einem Tage zum anderen, ohne daß in der Ernährung irgendetwas geändert worden wäre. Aus diesem Grunde ist die Beurteilung, ob die zur Erreichung des Fistelschlusses angewandten Mittel zu dem Erfolg geführt haben, oder ob der Fistelschluß von selbst zustande gekommen ist, außerordentlich schwierig.

Die Zusammensetzung des Fistelsekretes ist naturgemäß eine sehr wechselnde. Nicht selten enthält es alle drei Fermente, häufig ist aber nur das eine oder andere nachzuweisen. Die Untersuchungen von Pawlow[1]), Wohlgemuth[2]) u. a. haben ergeben, daß Menge und Zusammensetzung des Fistelsekretes — wie nicht anders zu erwarten — ganz von der zugeführten Nahrung abhängen. Da die größte Menge Bauchspeichel nach kohlehydratreicher Kost, eine geringere nach Fleischnahrung und die geringste nach Fettfütterung abgesondert wird, hat Wohlgemuth[3]) für die Herabsetzung der Fistelsekretmenge die Verabreichung einer kohlehydratfreien Diät vorgeschlagen, und dieser Vorschlag ist bei einer großen

[1]) Pawlow: Zitiert auf S. 1252. [2]) Wohlgemuth: Zitiert auf S. 1254.
[3]) Wohlgemuth: Zitiert auf S. 1254.

Anzahl von Pankreasfisteln beim Menschen in die Praxis umgesetzt worden. Bei einer Anzahl von Fällen scheint das Verfahren auch zum Ziele geführt zu haben [Heineke[1]), König[2])], bei einer großen Zahl von Fällen blieb dagegen eine Beeinflussung aus (ich selbst habe bei meinen Fällen niemals einen überzeugenden Effekt gesehen). Kroiss[3]) verwirft daher die „Wohlgemuthsche Diät" ganz und empfiehlt eine gerade entgegengesetzte Diät, nämlich reichlich Kohlehydrate und dazu Erepton (ein tief abgebautes Eiweißpräparat, das das vom Körper infolge Fehlens des Trypsins nicht abgebaute Nahrungseiweiß ersetzen soll) zu geben, d. h. eine Nahrung zu verabfolgen, die auch ohne das Pankreassekret vom Organismus gut verarbeitet werden kann. Weiter wurde zur Bekämpfung der Fistelsekretion seltene Nahrungszufuhr per os und an ihrer Stelle die rectale Ernährung (Anschütz), ferner Milch und Alkalien empfohlen. Von amerikanischen Autoren wird die Röntgenbestrahlung des Pankreas in Analogie zur Röntgenbestrahlung der Parotis bei Parotisfisteln angeraten.

Bei zu langem Bestehen einer Fistel kommt ihre operative Beseitigung in Betracht. Der Fistelgang kann dabei herauspräpariert und nach Ligatur an seiner Basis exstirpiert werden, wenn das dahintergelegene Pankreasgewebe einen ausreichenden Abfluß nach dem Darm hin hat. Andernfalls kommt die Einnähung des bis an seine Basis isolierten Fistelganges in den Magen oder in die Gallenblase in Frage. Doyen und Kehr[4]) haben diesen Eingriff mit gutem Erfolge ausgeführt. Schädigungen durch die Einleitung des Bauchspeichels in den Magen sind bis jetzt nicht bekannt geworden.

Von den Pankreasverletzungen mit äußerer Fistel, seien sie akzidentell oder postoperativ entstanden, unterscheiden sich die subcutanen Pankreasverletzungen sowie die Stich-, Schnitt- und Schußverletzungen, bei denen nicht für eine genügende Ableitung des durch die Pankreasgewebs- oder -gangwunde abfließenden Sekretes gesorgt ist, in ihren Folgen sehr erheblich. Denn hier breitet sich das Pankreassekret nicht nur unbehindert in das umgebende Gewebe aus und ruft dabei schwere lokale Gewebsbeschädigungen hervor, sondern es gelangt auf dem Blut- und Lymphwege zur Resorption und kann, wenn genügend große Mengen resorbiert werden, zu einer tödlichen Allgemeinvergiftung führen.

Die örtlichen Veränderungen in der Bauchhöhle beruhen auf der verdauenden Wirkung, die das austretende Pankreassekret auf die damit in Berührung kommenden Gewebe ausübt. Am auffallendsten und charakteristischsten ist das Auftreten multipler Fettgewebsnekrosen im Fettgewebe des Retroperitoneums, des Mesocolons, Mesenteriums und des Netzes; auch das mediastinale und sogar das subcutane Fettgewebe kann bei schweren Fällen, wenn auch selten, herdförmige Fettgewebsnekrosen aufweisen, verursacht durch Verschleppung von Pankreasenzymen, teils auf dem Lymph-, teils auf dem Blutwege. In der Bauchhöhle und besonders in der näheren Umgebung des Pankreas überwiegt dagegen die einfache Kontaktwirkung. Wahrscheinlich wird dem Steapsin dabei durch Einwirkung des Trypsins auf die Gewebe der Weg geebnet, wie ich auch die schweren multiplen Hämorrhagien des Peritoneums bei reichlichem Einfließen von Pankreassaft in die Bauchhöhle im Tierexperiment als Trypsinwirkung glaube ansprechen zu müssen[5]).

[1]) Heineke: Über Pankreasrupturen. Langenbecks Arch. Bd. 84, S. 1112. 1907.
[2]) König-Hohmeier: Isolierte, subcutane Querzerreißung des Pankreas. Münch. med. Wochenschr. 1907, S. 2036.
[3]) Kroiss: Beiträge zur subcutanen Duodenum- und Pankreaszerreißung. Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. 76, S. 477. 1911.
[4]) Kehr: Chirurgischer Kongreß 1904, T. 1, S. 68.
[5]) Guleke: Experimentelle Pankreasnekrose und Todesursache bei akuten Pankreaserkrankungen. Langenbecks Arch. Bd. 85, S. 615. 1908.

Die Schwere und Ausdehnung dieser lokalen Veränderungen hängt im Einzelfalle natürlich ganz davon ab, wieviel Pankreassekret aus der verletzten Drüse austritt, ob dasselbe aktiv oder inaktiv ist und wohin es sich ergießt. Je größer die Wunde, je ausgedehnter die Zerstörung im Pankreas (das gilt auch von der akuten Pankreasnekrose), um so schwerer sind die Veränderungen in der Umgebung. Ebenso müssen die Folgen schwerere sein, wenn größere Ausführungsgänge des Pankreas eröffnet und die Verletzungsstelle im Pankreaskopf gelegen ist. Von großer Bedeutung ist ferner, ob der das Pankreas abdeckende peritoneale Überzug mit zerrissen ist, so daß sich das Pankreassekret ungehindert in die freie Bauchhöhle ergießen kann, oder ob der Erguß sich nur retroperitoneal ausbreitet. Beim Menschen spielt auch das Offensein oder der frühzeitige entzündliche Verschluß des Foramen Winslovii eine wichtige Rolle. Denn je nach den Verhältnissen kommt es entweder zu einer schnellen Überschwemmung der ganzen Bauchhöhle mit Pankreassekret und dadurch zu einer zunächst toxischen, durch Hinzutreten von Bakterien bald infektiös eitrig werdenden Peritonitis, oder es entstehen abgesackte Ergüsse, aus denen sich Abscesse oder Pankreaspseudocysten entwickeln, die in bezug auf ihre klinische Bedeutung viel harmloser sind, da sie sich in der Regel abkapseln und, wenn sie auch später zur operativen Beseitigung zwingen, doch keine Allgemeinvergiftung hervorzurufen pflegen.

Das reichliche Ausfließen von Pankreassaft in die freie Bauchhöhle, von wo das Sekret schnell resorbiert wird, führt dagegen, ähnlich wie bei der akuten Pankreasnekrose, bei der durch den schnellen Pankreasgewebszerfall ebenfalls Pankreassekret zur Resorption gelangt, zu einer schweren, oft tödlichen *Allgemeinvergiftung*. Die früher geltende, auf die Experimente von Senn[1]) u. a. sich gründende Anschauung, daß das Einfließen von Pankreassekret in die Bauchhöhle vom Hunde schadlos vertragen würde, ist falsch, wie ich seinerseit nachweisen konnte. Der Fehler lag in der ungenügenden Versuchsanordnung. Legt man beim Tiere eine offen bleibende „innere Pankreasfistel" an, so geht es regelmäßig unter schwersten Vergiftungserscheinungen zugrunde, und das gleiche erreicht man, wenn man den Tieren Pankreasfistelsekret oder Trypsin injiziert. Die Erfahrungen beim Menschen stimmen damit völlig überein. Die Schwere der Erscheinungen hängt dabei von der zur Resorption gelangten Giftmenge ab. Den Beweis für die Richtigkeit dieser Anschauung konnten v. Bergmann[2]) und Guleke[3]) dadurch erbringen, daß es ihnen gelang, die Versuchstiere gegen eine sonst tödliche Vergiftung durch vorherige wiederholte Einspritzungen allmählich gesteigerter Trypsinmengen zu schützen. Die Erzielung einer passiven Giftfestigkeit gelang uns damals leider nicht. Neueste Untersuchungen von Ohno[4]) haben in dieser Beziehung angeblich positive Ergebnisse gebracht, doch haben die von mir und meinem Assistenten Dr. Harms[5]) angestellten Nachuntersuchungen, wie unsere früheren Versuche, leider *keine* Bestätigung der Ergebnisse Ohnos gebracht. Auch mit sehr hochwertigem Immunserum gelingt es nicht, eine passive Giftfestigkeit zu erzielen.

Bezüglich der Frage, ob das proteolytische Enzym oder ob eine etwaige toxische Komponente des Trypsins das eigentliche Gift ist, sei auf die Arbeiten

[1]) Senn: Die Chirurgie des Pankreas. Samml. klin. Vortr. 1887, S. 301—330.

[2]) Bergmann, G. v. u. Guleke: Therapie der Pankreasvergiftung. Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 1673.

[3]) Guleke: Zitiert auf S. 1261; Langenbecks Arch. Bd. 78.

[4]) Ohno: Studien über die Ätiologie der akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose. Mitt. a. d. med. Fak. d. Kais. Univ. Kyushu, Fukuoka Bd. 7. 1923.

[5]) Harms: Über die Erzeugung einer passiven Giftfertigkeit usw. Beitr. z. klin. Chir. Bd. 138. 1926, S. 148.

G. v. Bergmanns[1]) (zum Teil gemeinsam mit dem Verfasser), Lattes[2]) und Doberauers[3]) verwiesen.

Wie schon oben kurz erwähnt, führt das Ausfließen von Pankreassekret in die freie Bauchhöhle auch zu einer vermehrten Resorption von Diastase in das Blut, in dem die Diastase nach dem Verfahren von Wohlgemuth und Noguchi nachgewiesen werden kann. Wie Noguchi betont, kann dieser Nachweis ein sehr wertvolles Hilfsmittel bei der oft so schwierigen Erkennung einer subcutanen Pankreasverletzung sein.

Auf Grund der neueren Untersuchungsergebnisse von Rona[4]), Simon[5]), Marcus[6]), Katsch und Bickert[7]) läßt sich der Übertritt von Pankreaslipase ins Blut, wie es bei der akuten Pankreasnekrose und bei schwereren Pankreaszerreißungen sicher, wahrscheinlich auch bei manchen anderen Pankreaskrankheiten (Stauung usw.) stattfindet, gleichfalls nachweisen und diagnostisch verwerten. Nach den Beobachtungen der genannten Autoren ist die Pankreaslipase im Gegensatz zur normalen Serumlipase atoxylfest, und da atoxylfeste Lipasen im Blutserum nach Simon sonst nur noch bei mit schwerem Blutzerfall einhergehenden Erkrankungen vorkommen, ist es möglich, diesen Nachweis für die Diagnostik der Pankreaskrankheiten zu verwerten. Bezüglich der Untersuchungstechnik sei auf die Arbeit von Rona verwiesen.

[1]) Bergmann, G. v.: Die Todesursache bei akuter Pankreaserkrankung. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 3, S. 401. 1906.

[2]) Lattes: Über Pankreasvergiftung. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 211, S. 1. 1913.

[3]) Doberauer: Über die sog. akute Pankreatitis usw. Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. 48, S. 456. 1906.

[4]) Rona: Biochem. Zeitschr. Bd. 133. 1922.

[5]) Simon: Diagnostik von Pankreaserkrankungen usw. Klin. Wochenschr. 1924, S. 674.

[6]) Marcus: Zur Diagnose der akuten Pankreaserkrankungen durch Fermentnachweis im Serum. Klin. Wochenschr. 1923, S. 1356.

[7]) Katsch: Zitiert auf S. 1258.

Gallenabsonderung und Gallenableitung.

Von

Hans Eppinger und L. Elek

Freiburg i. Br.

Mit 4 Abbildungen.

Zusammenfassende Darstellungen.

Eppinger: Hepatolienale Erkrankungen. Berlin: Julius Springer 1920. — Eppinger: Allgemeine und spezielle Pathologie des Ikterus. Kraus-Brugsch Bd. VI, 2, S. 97. — Rosenthal: Wandlungen und Probleme der Ikterusforschung. Ergebn. d. ges. Med. Bd. VI, S. 532. — Bergmann: Ikterus. Jahresk. f. ärztl. Fortbild. 1923, März. — Lepehne: Pathogenese des Ikterus. Ergebn. d. inn. Med. Bd. 20, S. 221. 1921. — Bergmann: Funktionelle Störungen in den Gallenwegen und ihre Bedeutung für die Pathologie der Gallenblasenerkrankungen. Karlsbader ärztl. Vortr. Bd. 6, S. 185. 1925. — Neubauer: Kenntnis der Gallensekretion. Biochem. Zeitschr. Bd. 109, S. 82. 1920; Bd. 130, S. 556. 1922. — Stransky: Pharmakologie der Gallensekretion. Ebenda Bd. 143, S. 438. 1923; Bd. 155, S. 256. 1925. — Mann u. Magath: Wirkungen der totalen Leberexstirpation. Ergebn. d. Physiol. Bd. 23, Abt. 1, S. 212. 1924. — Aschoff: Ort der Gallenfarbstoffbildung. Klin. Wochenschr. 1924, S. 961.

Das Studium der Sekretion eines drüsigen Organes mit einem leicht zugänglichen Ausführungsgange bereitet uns keine großen Schwierigkeiten. Insofern sind unsere Kenntnisse z. B. über die Funktion der Niere relativ weit fortgeschritten. Die Klinik der Nierenpathologie zieht ihre diagnostischen Schlüsse fast ausschließlich aus der Beschaffenheit des Harnes. Viel schwieriger gestaltet sich das Studium der Lebersekretion und von diesem Gesichtspunkte aus die Analyse der verschiedenen Leberkrankheiten; selbst im Tierexperimente lassen sich kaum einwandsfreie Bedingungen schaffen, die es uns ermöglichen, durch längere Zeit hindurch reines Lebersekret zu erhalten; an Stelle der von Pawlow[1]) vorgeschlagenen *Ductus choledochusdrainage*, das im Prinzip als das richtigere Verfahren angesehen werden muß, verwendet man fast immer nur die *Gallenblasenfistel*. Noch viel schwieriger gestalten sich die Verhältnisse in der menschlichen Pathologie, obwohl man sagen muß, daß wir seit der Einführung des *Duodenalschlauches* um ein gutes Stück weitergekommen sind; selbstverständlich darf auch die Untersuchung des Stuhles, der ja die Galle in toto aufgenommen hat, nicht vergessen werden, aber auch daraus können wir nur bedingte Schlüsse ableiten, da doch die Galle auf dem Wege vom Duodenum zum Rectum mannigfaltige Umwandlungen erfährt.

Jedenfalls müssen wir eingestehen, daß die Untersuchung der Galle für die Beurteilung der verschiedenen Lebererkrankungen nicht im entferntesten dieselbe Beachtung gefunden hat wie die Untersuchung des Harnes für die der Nieren-

[1]) Pawlow: Physiologische Chirurgie des Verdauungstraktes. Ergebn. d. Physiol. Bd. I/1, Biochemie S. 274. 1902.

affektionen, ja, daß wir hier noch kaum aus den Anfangsgründen herausgekommen sind. Das für die Diagnosenstellung wichtigste Moment ist noch immer der Nachweis, ob im gegebenen Falle überhaupt Galle in das Duodenum fließt oder nicht.

Insofern wollen wir im folgenden unsere Kenntnisse in 4 Kapitel zusammenfassen:

1. Gestörte Gallensekretion (Pathogenese des Ikterus),
2. Vermehrte Gallensekretion (die Frage der Cholagoga),
3. Qualitative und quantitative Änderungen der Gallenzusammensetzung,
4. Bedeutung der Gallenblase für die Gallensekretion.

1. Gestörte Gallensekretion (Pathogenese des Ikterus).

Jedem, der sich mit einem Detailgebiet der allgemeinen Pathologie in eingehender Weise beschäftigt hat, fällt es schwer, diesen Gegenstand in objektiver Form zu bringen; die Gefahr einseitiger Darstellung ist groß, muß aber vermieden werden, wenn es sich um ein zusammenfassendes Referat in einem Sammelwerke handelt. Da gerade auf dem Gebiete der Ikteruslehre vieles noch in vollem Flusse ist, so sollen im folgenden hauptsächlich die Tatsachen Aufnahme finden, während die unterschiedlichen Theorien, die die einzelnen Arbeitsrichtungen näher charakterisieren können, nur kurz berührt werden.

Verlegt man im Tierexperiment den Abfluß der Galle gegen den Darm durch Ligatur des Ductus choledochus, so kann das Tier die längste Zeit am Leben bleiben; Ähnliches sehen wir auch in der menschlichen Pathologie; es gibt Patienten, die durch Monate hindurch einen vollständigen Verschluß der Gallenwege erkennen lassen, ohne dadurch ernstlich gefährdet zu sein. Kommt es relativ bald nach dem Entstehen der Gelbsucht doch zu cholämischen Erscheinungen, so hat man es mit komplizierenden Leberparenchymerkrankungen zu tun. Es ergibt sich in dieser Beziehung ein wesentlicher Unterschied gegenüber der Niere, da ja ein Verschluß beider Ureteren meist binnen kürzester Zeit den Tod des betreffenden Individuums herbeiführt. Offenbar hat der Organismus die Möglichkeit, sich des Lebersekretes in anderer Weise zu entledigen. Bald nach Verlegung des Ductus choledochus erweitern sich die Gallenwege; hält der Gallengangsverschluß länger an, so kommt es gelegentlich zu einer mächtigen Ektasie der Gallenwege, die sich tief hinein in das Leberparenchym bis zu den Verzweigungen feinster Ordnung verfolgen läßt. Der Inhalt der erweiterten Gallengänge ist im Anfange meist eingedickt, scheint aber sonst kaum in der qualitativen Zusammensetzung von der gewöhnlichen Galle abzuweichen. Besteht das Hindernis bereits längere Zeit, so wird die Galle meist heller und dünnflüssiger. Wenn das Hindernis an der Mündung des Ductus choledochus liegt, so kann die Gallenblase, soweit sie nicht schon vorher von pathologischen Zuständen mitergriffen wurde, an der Erweiterung teilnehmen. Mit der normalen Galle werden durchschnittlich 10 g Gallensäuren eliminiert; wenn wir bei Gallengangsverschluß imstande sind, aus der mit dem Harn ausgeschiedenen Gallensäurenmenge irgendwelche Schlüsse auf die Leberfunktion zu ziehen, so müssen wir annehmen, daß allmählich die Produktion von Gallensäuren abnimmt, da sich schon bald nach Einsetzen des Verschlusses im Harn davon viel weniger finden läßt, als zu Beginn. Etwas Ähnliches dürfte auch von dem Gallenfarbstoff gelten; sichere Zahlen fehlen noch; zum Teil liegt dies an der Unzulänglichkeit der Methoden; wenn auch diese Beobachtungen lehren, daß die exkretorische Lebertätigkeit bei totalem Gallengangsverschluß wahrscheinlich herabgesetzt sein dürfte, so ist doch an der Tatsache festzuhalten, daß trotz behinderten Abflusses die Leber noch immer Galle in die Richtung gegen den Darm weitersezerniert.

Zwei Wege sind es, die der Leber zur Verfügung stehen, um sich ihres Sekretes anderweitig zu entledigen: Lymphbahnen und Blutgefäße. Ursprünglich meinte man (Fleischl, Kufferath), daß die Lymphbahnen es seien, durch die die Galle bei Verlegung des Choledochus die Leber verläßt; so gab Fleischl[1]) an, daß bereits im Ductus thoracicus nach Ligatur der Gallenwege Gallensäuren zu finden wären, während dieselben im Blute noch nicht nachweisbar seien; eine Stütze schien diese Behauptung in einer Beobachtung von Kufferath[2]) zu finden, der angibt, daß, wenn man den Gallengang und gleichzeitig auch den Ductus thoracicus unterbindet, es überhaupt nicht zu einem Ikterus käme. Nachprüfungen durch D. Gerhardt[3]), Wertheimer und Lepage haben ihm nicht recht gegeben; gleichgültig, ob der Ductus thoracicus früher oder gleichzeitig unterbunden wurde, stets kam es zur Bilirubinämie.

Bereits kurze Zeit (längstens 24 Stunden) nach Einsetzen des Gallengangsverschlusses zeigt sich im Serum eine Vermehrung des Bilirubins; es ist absichtlich gesagt „Vermehrung", weil bereits unter physiologischen Bedingungen im Blute kleine, aber mit genauen Methoden [Hijmans v. d. Bergh[4])] nachweisbare Gallenfarbstoffmengen kreisen (physiologische Cholämie); der Gehalt des normalen Serums an Bilirubin entspräche einer Lösung 1 : 140 000. Bei Gallenstauung finden sich sogar Werte, die einer Konzentration von ca. 1 : 4200 entsprechen können; der Bilirubingehalt wäre demnach unter diesen Bedingungen bis zu 30—40 mal höher als unter normalen Verhältnissen.

Solange Bilirubin nur im Serum kreist, kommt es zu keiner ikterischen Verfärbung; erst wenn der Gallenfarbstoff in die Gewebe eingedrungen ist und die Gewebsflüssigkeit tingiert hat, wird der Ikterus manifest; hat der Gallenfarbstoffgehalt des Serums eine gewisse Höhe erreicht, so kann Bilirubin durch die Niere eliminiert werden; hingegen vermissen wir selbst bei hochgradigster Gelbsucht eine deutliche ikterische Verfärbung der Sekrete: Speichel, Magensaft und Tränenflüssigkeit färben sich wahrscheinlich nur unter pathologischen Bedingungen (entzündliche Vorgänge) gallig. Die unterschiedlichen Transudate werden bilirubinhältig.

Bei gewissen Ikterusformen kann es vorkommen, daß selbst beträchtliche Mengen an Bilirubin im Blute kreisen, ohne daß sich Gallenfarbstoff im Harne zeigt; auch das Umgekehrte existiert bis zu einem gewissen Grade; während das Serum des Hundes von allen Tieren den relativ niedrigsten Bilirubingehalt zeigt, findet sich im Harn des Hundes oft schon unter normalen Verhältnissen Gallenfarbstoff; offenbar muß man neben der Konzentration auch die Durchlässigkeit der Nieren berücksichtigen; vielleicht gilt etwas gleiches auch von anderen Gefäßbezirken des Körpers, denn sonst wäre es nicht zu verstehen, wieso gewisse Menschen, trotz eines höheren Bilirubingehaltes im Serum, kaum eine ikterische Hautverfärbung erkennen lassen. Vielleicht spielen auch qualitative Momente hier eine Rolle; so wissen wir, daß das Bilirubin, wie es beim hämolytischen Ikterus in vermehrter Menge kreist, im Harne nicht erscheint, und auch eine andere Reaktion (nach Hijmans v. d. Bergh) dem Diazoreagens gegenüber zeigt, als das Serumbilirubin beim Gallengangsverschluß.

Viel zum Verständins der ganzen Ikterusfrage hat das histologische Studium der Gallencapillaren beigetragen; das beigefügte Schema läßt (Abb. 258) das gegenseitige Verhältnis zwischen Leberzellen und Blut- und Gallencapillaren am besten erkennen; untersucht man die menschliche Leber bei Gallengangs-

[1]) Fleischl: Arb. a. d. Leipz. physiol. Anstalt Bd. 9, S. 24. 1874.
[2]) Kufferath: Du Bois' Arch. 1880, S. 92.
[3]) Gerhardt: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 30, S. 1. 1892.
[4]) v. d. Bergh, Hijmanns: Arch. f. klin. Med. Bd. 110, S. 540. 1913.

verschluß mittels der Gallencapillarmethode nach Eppinger[1]), so ist vor allem eine mächtige Erweiterung der Capillaren zu erkennen die bis in die intercellulären Ausläufer zu verfolgen ist; sie werden unter dem Drucke der in den Capillaren gestauten Galle länger, erreichen schließlich den Gefäßrand der Leberzellbalken, wobei es leicht zu Einreißungen und damit zu Kommunikationen zwischen Gallensystem und jenen Räumen kommen muß, die die Leberzellbalken umgeben, (s. Abb. 259). Die Einrisse der Gallencapillaren (Gallencapillartrichter) können weit in die Leberzellbalken hineinreichen, die Zellverbände lösen, was schließlich zu kleinen Leberzellnekrosen führen muß. Ob das die einzigen Wege sind, auf denen Galle in die Lymph- und Bluträume gelangt, muß dahingestellt bleiben, jedenfalls stellen diese Erweiterungen und ebenso die Gallencapillartrichter ein Charakteristikum jener Ikterusform dar, die durch Verlegung der großen Gallenwege zustande kommt (mechanischer Ikterus); diese Beobachtungen sind von Jagic[2]), Abramow und Saimolowicz[3]) bestätigt worden. Auch der umgekehrte Schluß scheint gestattet zu sein: sind diese histologischen Veränderungen, wie sie von uns beschrieben wurden, in einem gegebenen Falle von schwerem Ikterus nicht vorhanden, so haben wir die Berechtigung, eine reine Stauung im Gallensysteme auszuschließen. Anderer Anschauung ist Browicz[4]): selbst beim rein mechanischen Ikterus soll es sich nach seiner Ansicht nur um eine erhöhte Tätigkeit der Leberzellen handeln; zufolge irgendeines Reizes wird eine übergroße Menge an Nährmaterial in der Zelle aufgenommen, was wieder zu einer erhöhten Produktion von Gallenfarbstoff führt. Der mechanischen Stase mißt Browicz nur eine untergeordnete Rolle zu. In der Zelle sollen sich zweierlei Gänge befinden, von denen das eine System in die Gallencapillaren mündet, das andere sich in die Bluträume ergießt; der Zelle ist also gleichsam anheimgestellt, ihr Produkt, vor allem den Gallenfarbstoff, bald in die Richtung gegen den Darm, bald retrograd gegen den Blutkreislauf zu entsenden.

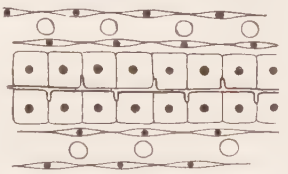


Abb. 258. Schematische Darstellung der normalen Gallencapillaren.

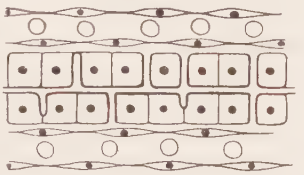


Abb. 259. Schematische Darstellung der Gallencapillaren bei mechanischem Ikterus.

Es scheint zweckmäßig zu sein, alle Ikterusformen, die auf eine mechanische Störung im großen Kreislauf zurückzuführen sind, auch nominell zusammenzufassen; wir haben vorgeschlagen, hier von einem *mechanischen Ikterus* zu sprechen.

Es gibt nun zahlreiche pathologische Zustände, die mit sehr intensivem Ikterus einhergehen, wobei es aber nicht gelingt, die funktionellen Zeichen oder die anatomischen Veränderungen eines mechanischen Ikterus nachzuweisen. Daß man sich auch hier nicht ganz von der ursprünglichen Anschauung über die Entstehung der einfachsten Form der Gelbsucht, nämlich der durch mechanische Stauung bedingten, trennen wollte, liegt in der Natur der Sache; so glaubte man, partielle Stauungen beschuldigen zu müssen; makroskopisch nicht mehr nachweisbare Hindernisse in gewissen Teilen der Leber oder das

[1]) Eppinger: Pathogenese des Ikterus. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 31, S. 230. 1902; Bd. 33, S. 123. 1903.

[2]) Jagic: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 33, S. 302. 1903.

[3]) Abramow u. Saimolowicz: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 176, S. 176. 1904.

[4]) Browicz: Wien. klin. Wochenschr. 1900, Nr. 35.

Vorkommen einer Schwellung im Bereiche der Ausführungsgänge des Ductus choledochus wurde in Erwägung gezogen; der seinerzeit von Virchow[1]) postulierte Schleimpfropf plus Schwellung der Schleimhäute könne in vivo eine große Rolle spielen, ohne deswegen auch post mortem nachweisbar zu sein. Diese Vorstellung galt nicht nur für den Ikterus catarrhalis, sondern für die verschiedensten Formen von Gelbsucht.

Als Vorläuferin der Lehre vom *hämatogenen Ikterus* kann die Anschauung vom Suppressionsikterus gelten. Morgagni[2]) war es bereits, der mit einer solchen Möglichkeit rechnete. Das Bilirubin soll ubiquitär im Körper gebildet werden, die Leber wäre für den Gallenfarbstoff nur das Ausscheidungsorgan; Ikterus könne also auch gelegentlich dadurch entstehen, daß die Leber die Fähigkeit verloren hat, dieser Funktion nachzukommen — die Analogie zur Urämie lag auf der Hand.

In ein neues Fahrwasser wurde die Lehre des Ikterus gedrängt, als sich Virchow[3]) für die Existenz eines hämatogenen Ikterus einsetzte. Der Grundgedanke dieser Lehre ist, daß es bei manchen Ikterusformen ausschließlich durch Veränderungen im Blute — also ohne Beteiligung der Leber — zu einer Gelbsucht kommen soll. Virchow beobachtete in alten hämorrhagischen Herden ein gelblich-rötliches Pigment, das durch Umsetzung des Blutfarbstoffes entstanden sein dürfte — Hämatoidin. Da diese Krystalle mit konzentrierten Mineralsäuren einen ähnlichen Farbenwechsel erkennen lassen wie die unterschiedlichen Gallenfarbstoffe, so meinte Virchow in diesen Krystallen Bilirubin annehmen zu müssen. „Auch größere Mengen von Gallenfarbstoff können sich außerhalb der Leber aus zerfallenden Bluttrümmern bilden; wenn sich dies unter pathologischen Bedingungen steigert, so kann dies auch zu Gelbsucht führen."

Nach Virchow solle man in der menschlichen Pathologie hauptsächlich dann die Existenz eines hämatogenen Ikterus in Frage ziehen, wenn sich gleichzeitig neben Gelbsucht auch Zeichen von Blutzerfall (Ecchimosen, Hämaturie, oder gar Hämoglobinurie) erkennen lassen. Insofern kamen dafür hauptsächlich der Ikterus bei Sepsis, Gelbfieber, bei Herzkranken und dann bei den verschiedenen Intoxikationen in Betracht.

Diese von Virchow erhobenen Befunde sind von größter Wichtigkeit, und es ist eigentlich zu verwundern, warum man sich für die chemische Natur dieser Hämatoidinkrystalle in der Folgezeit so wenig interessiert hatte. Es existieren vereinzelte alte Angaben, die scheinbar Virchow recht geben, aber eigentlich hat sich seit Jaffe[4]) niemand mehr damit beschäftigt. Erst in allerjüngster Zeit ist dies von Fischer und Reindl[5]) nachgeholt worden; die Ergebnisse gaben Virchow vollkommen recht. Von klinischer Seite hat sich für diese Frage zuerst Leyden[6]) interessiert; er machte auch bereits darauf aufmerksam, unter welchen Bedingungen es auch dem Arzte möglich sei, die Entscheidung zu treffen, ob ein Ikterus hämatogenen Ursprungs sei. Zeigen sich im Harn Gallensäuren, so spricht dies unbedingt gegen die hämatogene Entstehung, nachdem in Fällen von echtem hämatogenem Ikterus im Sinne von Virchow stets Gallensäuren vermißt werden. Andere Ärzte schlossen sich dieser Ansicht an und gingen, wie z. B. Quincke[7]), insofern noch um einen Schritt weiter,

[1]) Virchow: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 32, S. 117. 1864.
[2]) Morgagni: De sedibus et causis morborum, 1779.
[3]) Virchow: Pathologische Pigmente. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 1, S. 379. 1847.
[4]) Jaffe: Zentralbl. f. med. Wiss. 1868, S. 243.
[5]) Fischer u. Reindl: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 127, S. 299. 1923.
[6]) Leyden: Pathologie des Ikterus 1866.
[7]) Quincke: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 95, S. 125. 1884.

als sie dies auch nominell zum Ausdruck brachten und von einem *anhepatogenen Ikterus* sprachen.

Eine Reihe von Autoren lehnen die Lehre vom hämatogenem Ikterus schon aus prinzipiellen Gründen ab, da ihnen die Leber als die einzige Bildungsstätte der Galle gilt. Bekanntlich war es Johannes Müller[1]) (1834), der folgenden Versuch angestellt hatte: exstirpiert man Fröschen die Leber und untersucht dann Blut und Gewebe auf die Anwesenheit von Bilirubin, so wird jede Anreicherung eines Gallenfarbstoffes vermißt; daraus schließt Müller, daß die Leber unmöglich nur als Exkretionsorgan für die Galle in Betracht käme, sie müsse auch mit der Bildung derselben in innigstem Zusammenhang stehen, denn sonst müßten sich nach der Ausschaltung der Leber die verschiedenen Derivate des Gallenfarbstoffes im Blute anhäufen. Die Versuche können als scheinbar richtig anerkannt werden, nachdem sie von verschiedenster Seite bestätigt wurden; der einzige Einwand, der dagegen zu erheben wäre, begründet sich auf folgenden Befund: Leyden gibt an, daß Frösche selbst 14 Tage nach Ductus-choledochus-Unterbindung keine Bilirubinanreicherung im Blute erkennen lassen.

Ursprünglich schienen Beobachtungen an mit Arsenwasserstoff oder Toluylendiamin vergifteten Tieren die Lehre vom hämatogenen Ikterus zu bestätigen, da die meisten Tiere nach Einführung dieser Gifte nicht nur Gelbsucht, sondern auch schwere Anämien, Hämoglobinurie usw. bekamen. Von Naunyn[2]) und seiner Schule [in erster Linie von Stadelmann[3]) und Minkowski[4])] ist aber gezeigt worden, daß die Arsenwasserstoffvergiftung, die normalerweise bereits innerhalb kürzester Zeit zu Ikterus führt, bei entleberten Tieren keine Gelbsucht verursacht. Seit diesen klassischen Versuchen gilt die Leber als die unbestrittene Bildungsstätte der Galle und dementsprechend muß bei der Entstehung eines jeden Ikterus die Leber die Hauptrolle spielen. Dies schien den Untergang der ganzen Lehre vom hämatogenen Ikterus besiegelt zu haben.

Trotzdem leugnet die Naunynsche Schule keineswegs den vermehrten Blutuntergang als Teilerscheinung der Arsenwasserstoffvergiftung. Durch die gesteigerte Hämolyse kommt es zur Sekretion einer farbstoffreicheren und konzentrierteren Galle. Da die Gallencapillaren nur für eine normale Galle permeabel sind, kann die dicke und zähflüssige Galle bei ihrer Passage durch die feinsten Capillaren nur zu leicht sich selbst ein Hindernis bereiten, was schließlich doch zu Ikterus führen muß. Im wesentlichen würde es sich also sowohl bei der Arsenwasservergiftung, als bei der Vergiftung mittels Toluylendiamin um eine Art mechanischen Ikterus handeln.

Die histologische Untersuchung von Lebern solch ikterischer Tiere ergibt ziemlich charakteristische Verhältnisse, besonders dann, wenn man dabei die Gallencapillaren mit berücksichtigt. Auch hier erweisen sich die Gallencapillaren, ähnlich wie beim mechanischen Ikterus, erweitert, daneben sind sie aber erfüllt von eigentümlich klumpigen Massen, welche die Capillaren zu verstopfen scheinen. Schon an Schnitten, die nur mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt wurden, sind diese Massen als grünliche Gebilde zu erkennen. Nachdem die Gallencapillaren sich sehr häufig hinter diesen Gebilden als erweitert und eingerissen erwiesen, so wurde von Eppinger der Vermutung Ausdruck verliehen, diese klumpigen Gebilde wären vielleicht Gallenthromben, und insofern könnte man in ihnen den sichtbaren Ausdruck für die mutmaßliche Ursache des Ikterus z. B. nach Arsenwasser-

[1]) Müller: Müllers Arch. 1834, S. 65.
[2]) Naunyn: Arch. f. exp. Pathol. Bd. 21, S. 1. 1886.
[3]) Stadelmann: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 16, S. 221. 1883.
[4]) Minkowsky: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 55, S. 34. 1904.

stoff- oder Toluylendiaminvergiftung erblicken. Zur Illustrierung geben wir eine schematische Zeichnung bei, die diese Verhältnisse versinnbildlichen soll (vgl. Abb. 260).

Trotz der Vertiefung des Wissens über die Pathogenese des Ikterus, deren Klärung wir hauptsächlich der Naunynschen Schule zu verdanken haben, ist man in der Beurteilung der verschiedenen Ikterusformen, wie sie uns die Klinik zeigt, nicht wesentlich weitergekommen. In dieser Verlegenheit versuchte Minkowski[1]) ein neues Moment zu berücksichtigen: ebenso wie die Leberzelle unter physiologischen Bedingungen die Eigenschaft besitzt, gewisse Stoffe (Bilirubin oder Gallensäuren) nur in die Richtung der Gallenwege, andere Substanzen wieder nur gegen die Blutbahnen oder Lymphräume zu leiten, so glaubte er eine Störung dieser Funktionen unter pathologischen Verhältnissen annehmen zu müssen. Das Bilirubin findet nicht mehr seinen physiologischen Weg gegen den Darm, sondern es gelangt wieder zurück in das Blut, was zu allgemeiner Gelbsucht führen muß. Minkowski nennt diese Funktionsstörung der Leber *Parapedese*. Ähnliche Theorien wurden von Pick[2]) und Liebermeister[3]) aufgestellt (Paracholie resp. akatektischer Ikterus waren die entsprechenden Namen).

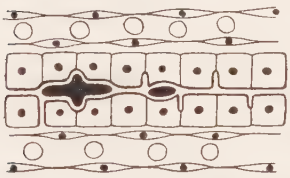


Abb. 260. Schematische Darstellung der Gallencapillaren bei eingedickter Galle.

Die Möglichkeit, mittels eines relativ einfachen Verfahrens, der Gallencapillarmethode, den Bildungsstätten der Galle näher zu kommen, war der Anlaß, möglichst viele Formen von zunächst unklarem Ikterus dieser Analyse zuzuführen. In manchen Fällen, z. B. bei der Phosphorvergiftung, und auch bei manchen Formen von Ikterus im Gefolge von Kreislaufstörungen (Eppinger sprach von einem cyanotischen Ikterus) scheinen die obenerwähnten Gallencapillarthromben eine führende Rolle zu spielen, und es war daher ratsam, diese Ikterusformen, wenn man den histologischen Veränderungen eine entscheidende Bedeutung zuschreiben wollte, auch nominell einheitlich zusammenzufassen. Eppinger[4]) sprach hier von einem pleiochromen Ikterus, weil er in diesen Gebilden auch den Beweis einer erhöhten Gallenkonzentration erblicken wollte Heinrichsdorff[5]) konnte diese Gallenthromben durch entsprechende Maßnahmen gleichsam entfärben, so daß noch immer ein Gerüst übrigblieb, das wahrscheinlich aus Fibrin oder Lipoiden aufgebaut war. Die schon vorher von Lang[6]) erwiesene Tatsache, daß z. B. die Galle von Tieren, die mit Arsenwasserstoff oder Toluylendiamin vergiftet wurden, Fibrinogen führt, ließe sich damit in Einklang bringen. Andere Befunde deuten auch darauf hin, daß man bei der Gegenwart von solchen Thromben auf die Anwesenheit von Eiweiß in der Galle zu achten habe. Es scheint in solch einer Galle nicht nur der Farbstoffreichtum eine Rolle zu spielen, sondern es dürfte sich hier um die Ausscheidung einer pathologische Bestandteile enthaltenden Galle handeln. Daß aber die Anwesenheit von Eiweiß allein ebenfalls nicht das Ausschlaggebende zu bedeuten habe, beweisen die bekannten Versuche von Brauer[7]), der Tiere mit Amylalkohol vergiftete und jetzt neben einer diffusen Leberschädigung auch eine Albuminocholie beobachten konnte.

---

[1]) Minkowsky: Dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1892, S. 127.
[2]) Pick: Wien. klin. Wochenschr. 1894, Nr. 26/29.
[3]) Liebermeister: Dtsch. med. Wochenschr. 1893, Nr. 16.
[4]) Eppinger: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 1, S. 107. 1908.
[5]) Heinrichsdorf: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 58, S. 635. 1914.
[6]) Lang: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 3, S. 473. 1906.
[7]) Brauer: Münch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 25.

Das Studium der Galle lenkte die Aufmerksamkeit auf eine Gruppe von Ikterusformen, deren Eigentümlichkeit darin bestand, daß die Gallencapillaren ähnlich wie beim mechanischen Ikterus eröffnet erschienen, wobei aber das Lumen der Capillaren kaum eine Erweiterung darbot. Da sich die benachbarten Leberzellen schwer degeneriert zeigten, wurde mit der Möglichkeit der Usur der Gallencapillaren von außen gerechnet (vgl. Schema Abb. 261). Diese Form hat Eppinger[1]) unter dem Begriff des *Ikterus durch Destruktion des Leberparenchyms* zusammengefaßt.

Für viele Formen ließ sich aber selbst bei genauester Berücksichtigung der histologischen Verhältnisse nichts herausfinden, das zur Erklärung der mutmaßlichen Ursache des Ikterus dienen konnte. Es muß auch andere Möglichkeiten geben, auf die selbst die genaueste histologische Analyse der ikterischen Leber keinerlei eindeutige Antwort gibt.

Wie kompliziert beim Studium der Pathogenese des Ikterus die Verhältnisse erscheinen, lehren die Untersuchungen der Milz, die von Banti angestellt wurden. Zunächst konnte Banti[2]) ein eigentümliches Krankheitsbild beschreiben, das mit Milztumor und Anämie einhergeht; dieser Zustand ist heilbar, wenn man rechtzeitig die Milz entfernt. Im weiteren Verlauf der Krankheit gesellt sich Ikterus, evtl. auch Ascites hinzu; selbst die Gelbsucht ist — wie Banti angab — durch die Splenektomie zu beseitigen. Wahrscheinlich durch diese operativen Erfolge angeregt, beschäftigte sich Banti[3]) mit der Frage, ob Toluylendiamin auch bei milzlosen Tieren wirkt. Es konnte die wichtige und nach ihm vielfach bestätigte Tatsache festlegen, daß ein wesentlicher Unterschied in der ikterogenen Wirkung des Toluylendiamins besteht. Milzlose Hunde bekommen entweder gar keinen Ikterus oder einen kaum angedeuteten und den erst nach viel größeren Dosen. Ähnliches gilt auch von anderen Hämolyticis, die imstande sind, einen bald leichteren, bald schweren Ikterus auszulösen; jedenfalls scheint die Milz die Entstehung gewisser Ikterusformen zu begünstigen.

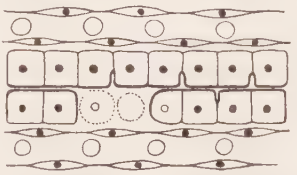


Abb. 261. Schematische Darstellung der Gallencapillaren bei Ikterus durch Destruktion des Leberparenchyms.

Obwohl die Meinung über die Sonderstellung des Morbus Banti geteilt sind, so hat die Kenntnis dieses Prozesses unsere Anschauungen über die Bedeutung der Milz bedeutend gefördert; unter anderem äußerte sich dies auch darin, daß nunmehr häufiger ikterische Patienten mit großer Milz der Splenektomie zugeführt wurden. Aus der großen Anzahl von Fällen, die zu Verwechslungen mit dem Morbus Banti Anlaß gaben, löste sich allmählich ein neues Krankheitsbild — der *hämolytische Ikterus*. Diese Gelbsucht stellte einen Typus jener Formen vor, bei denen sich trotz deutlicher und jahrelang anhaltender ikterischer Verfärbung weder im Harn Bilirubin findet, noch der Stuhl acholisch erscheint; da im Gegenteil, was sich sowohl aus den Farbstoffwerten des Stuhles, als auch aus dem chromatischen Verhältnissen des Duodenalsaftes ermitteln läßt, eine dunkle und sehr reichliche Galle zur Ausscheidung gelangt, so können gröbere Hindernisse in den Gallenwegen wohl kaum in Betracht kommen. Der Ikterus zeigt oft Schwankungen, die meist parallel der fast nie fehlenden gleichzeitigen Anämie gehen. Nimmt die Anämie zu, so wird die Gelbsucht stärker, und umgekehrt ist in der Abnahme der Blutarmut das erste Zeichen einer Besserung zu erkennen.

[1]) Eppinger: Kongr. f. inn. Med. 1922.
[2]) Banti: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 24, S. 21. 1898.
[3]) Banti: Sem. med. Bd. 33, Nr. 27. 1913.

Werden solche Fälle, die fast immer auch eine große Milz haben, der Splenektomie zugeführt, so verschwindet allmählich nicht nur die Gelbsucht, sondern auch die Anämie; die Erfolge sind so günstig, daß man fast von einer Heilung sprechen kann. Die Gallenfarbstoffausscheidung geht nach der Splenektomie wesentlich zurück, was sowohl aus dem Verhalten des Duodenalsaftes, als auch aus der Beschaffenheit des Stuhles zu erkennen ist [Eppinger[1])]. Jedenfalls lag es nahe, einerseits die Milz mit dem Ikterus und andererseits den Ikterus mit dem erhöhten Blutuntergang in Zusammenhang zu bringen. Schätzungen des Blutunterganges beim hämolytischen Ikterus haben zu dem Resultate geführt, daß es sich hier tatsächlich um einen sehr beschleunigten Blutabbau handeln muß. Je stärker die Gelbsucht, desto reichlicher der Bilirubinexport. Da die Milz schon unter normalen Verhältnissen zu dem Blutuntergang in Beziehung steht, so lag es nahe, das mit einem erhöhten Erythrocytenuntergang einhergehende Krankheitsbild des hämolytischen Ikterus mit der pathologisch vergrößerten Milz in Zusammenhang zu bringen, um so mehr, als ja nach der Milzentfernung die Blutmauserung auf ein tieferes Niveau sinkt.

Die Milz beim hämolytischen Ikterus läßt eine mächtige Anreicherung an roten Blutzellen erkennen; das Organ sieht fast so aus, als wäre es infarciert, dabei befindet sich die Mehrzahl der roten Blutzellen innerhalb des Parenchyms; jedenfalls ist auf diese Weise den Erythrocyten reichlich Gelegenheit geboten, mit den Reticulumzellen in nähere Berührung zu treten. Histologisch läßt sich in solch einer Milz relativ wenig Eisen nachweisen, scheinbar ein Zeichen dafür, das hier der Blutabbau kaum bis zum Bilirubin selbst bewerkstelligt wird. Trotzdem liegen vereinzelte Angaben vor [Hijmans van der Bergh[2])], die darüber berichten, daß sich bei solchen Fällen in der Milzvene reichlicher Bilirubin feststellen läßt, als in der entsprechenden Arterie. Der größte Teil der in der Milz verstauten Erythrocyten dürfte doch erst außerhalb der Milz sein Ende finden. Hat man Gelegenheit, beim hämolytischen Ikterus auch die Leber zu untersuchen, so bieten die Leberzellen wenig charakteristisches; gelegentlich ist der eine oder der andere Gallenthrombus zu finden; aus diesen Gebilden allein den Ikterus zu erklären, geht nicht an. Als auffällig erweist sich dabei die reichliche Anwesenheit von Eisen innerhalb der Kupfferzellen.

Der Grund, warum man sich für die Rolle der Kupfferschen Sternzellen beim Ikterus interessiert hat, liegt in folgendem: Aschoff ließ durch seinen Schüler Mac Nee[3]) die alten Versuche von Minkowski und Naunyn überprüfen, die beweisen sollten, daß eine Arsenwasserstoffvergiftung nur bei Anwesenheit der Leber möglich sei. Auch er konnte sich von der prinzipiellen Richtigkeit dieser Versuche überzeugen, sah sich aber auf Grund näherer Untersuchungen der histologischen Verhältnisse veranlaßt, die eigentliche Bilirubinbildung mehr den Kupfferzellen und weniger den Leberzellen zuzuschreiben. Tatsächlich erweisen sich die Kupfferzellen gleich im Beginn des Ikterus erfüllt mit Erythrocytentrümmern, Bilirubin und Eisen; gelegentlich erschienen sie auch in toto vermehrt. Aschoff[4]) meint, die Farbstoffbildung, d. h. die Umwandlung des Hämatins in Bilirubin ausschließlich den Kupfferzellen zuschreiben zu müssen, während die Leberzellen mehr die Funktion der Elimination zu besorgen hätten. Der Endeffekt der ursprünglichen Naunyn-Minkowskischen Versuche in bezug auf den Ausfall des Ikterus nach Arsenwasserstoffvergiftung soll weit mehr durch das Fehlen resp. die Entfernung der Kupfferschen Sternzellen

[1]) Eppinger: Berlin. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 33 u. 52.
[2]) Hijmanns, v. d. Bergh: Gallenfarbstoff im Blute, 1918.
[3]) Mac Nee: Med. Klinik 1913, S. 1125.
[4]) Aschoff: Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 37; Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 22.

bedingt sein und weniger durch die Abwesenheit der Leberzellen. Zur Stützung dieser Anschauung zog Aschoff einige Arbeiten von Lepehne[1]) heran; bekommen Tiere kolloidale Substanzen, z. B. Kollargol oder Ferrum saccaratum, intravenös verabfolgt, so läßt sich nachher, nach Inhalation von Arsenwasserstoff (bei Tauben) kein Ikterus mehr erzeugen. Verfüttert man an ähnlich vorbereitete Hunde Toluylendiamin, so ist die Bilirubinausscheidung durch die Galle geringer als vorher [Eppinger[2])]. Da alle diese Substanzen von Kupfferzellen, aber auch von den anderen reticulo-endothelialen Zellen absorbiert werden, so meinte Aschoff, daß auf diese Weise eine Blockierung all jener Elemente erreicht sei, so daß sie nach Verabfolgung eines Hämolytikums kaum mehr entsprechende Gallenfarbstoffmengen produzieren können.

Von mancher Seite [Whipple und Hooper[3])] ist man noch weiter gegangen, indem man nicht nur den Kupfferzellen, sondern mehr oder weniger allen reticulo-endothelialen Elementen die Fähigkeit der Gallenfarbstoffbildung zuschreiben wollte. Kurz, die alte Lehre des anhepatogenen oder hämotogenen Ikterus schien neuerstanden. Eine wesentliche Stütze fand diese Lehre in den Beobachtungen von Hijmans van der Bergh, als es ihm mittels einer einfachen Methode gelang, in alten Hämatomen Bilirubin — offenbar dort entstanden — nachzuweisen; allerdings geschah dieser Nachweis auf Grund einer rein colorimetrischen Reaktion, deren Wert auch dadurch eine Einschränkung erfährt, als diese Probe sich durch die verschiedensten Zutaten modifizieren läßt [Thannhauser[4])]. Die sog. direkte Reaktion im Sinne Hijmans van der Bergh (Rötung des Serums nach Zusatz des Reagens allein) tritt ein, wenn das Serum von einem Patienten stammt, der einen völligen Gallengangverschluß trägt, während die indirekte Probe (Rötung erst nach Zusatz von Alkohol) hauptsächlich beim hämolytischen Ikterus zu sehen ist. Auf diese Beobachtungen gestützt, glaubte Lepehne[5]) in all jenen Fällen von Ikterus, bei denen im Serum die direkte Probe auftritt, einen *hepatitischen Ikterus* annehmen zu können, während die indirekte Probe auf Bilirubin im Sinne einer *anhepato-cellulären* Bilirubinbildung zu deuten wäre. Mit dieser dualistischen Auffassung ließe sich auch eine andere Tatsache evtl. in Einklang bringen; bekanntlich kommt es im Verlaufe eines hämolytischen Ikterus nie zur Gallensäureausscheidung durch den Harn, während dies beim mechanischen Ikterus zur Regel gehört. Das für den hämolytischen Ikterus charakteristische Fehlen der Bilirubinurie könnte in ähnlicher Weise so eine Erklärung finden.

Wenn die Aschoffsche Anschauung zu Recht bestünde und hauptsächlich die Kupfferzellen für die Bilirubinbildung verantwortlich wären, dagegen den eigentlichen Leberzellen nur die Aufgabe der Elimination obliegen würde, dann wäre man in der Beurteilung der verschiedenen Ikterusformen um ein bedeutendes Stück vorwärts gekommen; leider läßt sich diese Theorie schwer beweisen, und die Tatsachen, die zur Unterstützung einer solchen Vorstellung herangezogen wurden, sind zum Teil wenig eindeutig, zum Teil sogar widersprochen worden. Als ein Hauptargument zugunsten der Aschoffschen Lehre galt die Möglichkeit der sog. Blockierung der Kupfferschen Sternzellen; es existieren aber Beobachtungen, die dieser Behauptung zu widersprechen scheinen; allerdings sind die Arbeiten z. B. von Billing[6]) nicht unbedingt beweisend, denn er stützt

[1]) Lepehne: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 64, S. 55. 1917.
[2]) Eppinger: Hepatolienale Erkrankungen, S. 153.
[3]) Whipple u. Hooper: Journ. of exp. med. Bd. 17, S. 612. 1913.
[4]) Thannhauser: Arch. f. klin. Med. Bd. 137, S. 179. 1921.
[5]) Lepehne: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 132, S. 96. 1920.
[6]) Billing: Dtsch. med. Wochenschr. 1922, S. 711.

sich dabei nur auf die Tatsache, daß Tiere trotz Blockierung der Kupfferschen Sternzellen nach Unterbindung des Ductus choledochus ikterisch werden. Jedenfalls scheinen die Beobachtungen von Elek[1]) sehr auffallend, wenn er bei Gallenfistelhunden, die allerdings große Mengen an Ferrum saccharatum intravenös bekamen, eine fast völlig farblose Galle feststellen konnte.

Die Aschoffsche Vorstellung scheint durch die Untersuchungen von Mann[2]) sehr viel an Wahrscheinlichkeit gewonnen zu haben. Gelingt es bei Hunden, die Leber total zu exstirpieren, so wird das Serum nach der Operation bräunlich ikterisch. Damit schien die extrahepatische Gallenfarbstoffbildung eindeutig bewiesen. Nun haben aber Untersuchungen von Thannhauser[3]) ergeben, daß ein Teil der Gelbfärbung auf einer Zunahme des Xanthochroms beruhen dürfte. Ebenso hat Rosenthal[4]) hervorgehoben, daß es bei leberlosen Hunden nicht gelingt, den Gallenfarbstoffwert im Serum wesentlich zu steigern. Also neuerlich ein Beweis, der dafür zu sprechen schien, daß ohne Leber ein Ikterus nicht entstehen kann. Gegen die Einwände von Rosenthal sind von Aschoff[5]) neuerliche Bedenken geäußert worden, so daß die Frage noch immer offen zu sein scheint. Jedenfalls scheinen die Befunde Rosenthals kaum eindeutig zu sein, da nach Pick und Joanovicz[6]) das Toluylendiamin erst in der Leber in eine Form umgewandelt wird, durch die es erst ikterogen wirkt.

In pathogenetischer Beziehung bereitet uns der *Icterus catarrhalis* große Schwierigkeiten; allerdings muß betont werden, daß von ärztlicher Seite mit diesem Worte sehr freigebig vorgegangen wird, obwohl uns eine präzise Definition dieses Krankheitsbildes sehr erschwert wird. Die alte Lehre, die von einer mechanischen Verlegung der Gallenwege durch einen Schleimpfropf spricht, ist in vielen Fällen nicht haltbar, denn fast nie ist dabei, wie man sich davon leicht mittels des Duodenalschlauches überzeugen kann, ein acholischer Duodenalinhalt zu bemerken. Vieles weist vielmehr auf eine parenchymatöse Läsion der Leber hin; ähnlicher Ansicht sind auch die Franzosen, die hier von einem dissoziierten Ikterus sprechen, wobei sie auch auf die Diskrepanz zwischen Bilirubin- und Gallenausscheidung hinweisen[7]). Die Angabe, daß in manchen Fällen von Icterus catarrhalis trotz Bilirubinausscheidung durch den Harn sich keinerlei Gallensäuren darin finden, können wir vollkommen bestätigen. Auch das gleichzeitige Vorkommen von Gallenfarbstoff neben Urobilin läßt sich, soweit man die enterogene Theorie der Urobilinbildung überhaupt anerkennt, schwer mit einer rein mechanisch bedingten Gelbsucht in Einklang bringen. Steht man dagegen auf dem Standpunkte, die Ursache der Gelbsucht im Verlaufe des Icterus catarrhalis in cellulären Veränderungen der Leber zu suchen, so wird es viel verständlicher, warum einzelne Fälle von schwerem Icterus catarrhalis in das Krankheitsbild der akuten Leberatrophie ausarten können, andere wieder zu Erscheinungen führen, die an Lebercirrhose erinnern. Auch die alte Beobachtung, daß bei der rein katarrhalischen Gelbsucht sich im Gegensatze zum mechanischen Ikterus sehr häufig Galaktosurie findet, läßt sich mit der Annahme einer parenchymatösen Hepatitis leichter in Einklang bringen.

Symptomatisch dem Icterus catarrhalis sehr ähnlich verhält sich die Gelbsucht, wie sie in letzter Zeit so häufig nach *Salvarsaninjektionen* zur Beobach-

[1]) Elek: Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 4.
[2]) Mann u. Magath: Ergebn. d. Physiol. Bd. 23, 1, S. 212. 1924.
[3]) Thannhauser: Kongr. f. inn. Med. 1925.
[4]) Rosenthal: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 107, S. 238. 1925.
[5]) Aschoff: Klin. Wochenschr. 1926, S. 482.
[6]) Pick u. Joanovicz: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 7, S. 185. 1910.
[7]) Brule: Recherches récentes sur les icteres IV. Ed. Paris Baillière.

tung kommt; auch hier könnte man im Sinne der Franzosen von einem dissozierten Ikterus sprechen. Der gar nicht so seltene Übergang dieser Ikterusformen in Lebercirrhose oder in das Krankheitsbild der akuten Leberatrophie läßt sich ebenso als Beweis für die parenchymatöse Schädigung der Leber verwerten, wie dies für den typischen Icterus catarrhalis angenommen wurde.

Viele Ärzte stellen die Diagnose des Icterus catarrhalis zu häufig; auf jeden Fall muß man sich vor Augen halten, daß sich hinter diesem Krankheitsbilde die verschiedensten Zustände verstecken können; von mancher Seite wird versucht, je nachdem, ob das eine oder das andere Symptom mehr im Vordergrunde steht, von einem *Icterus infectiosus* oder vom *toxischen Ikterus* zu sprechen; symptomatisch stehen sich alle diese Formen, wenigstens soweit es sich um die Gelbsucht handelt, sehr nahe. Man hat nur in den seltensten Fällen Gelegenheit, sich über die anatomischen Verhältnisse näher zu orientieren; in den wenigen Fällen, wo dies doch möglich war, ließen sich parenchymatöse Veränderungen der Leberzellen nachweisen. Auf welche Weise es hier zum Ausbruch eines Ikterus kommen kann, darüber gehen die Meinungen auseinander; einige meinen (Eppinger), daß durch die Leberzellennekrose die Gallencapillaren aufgerissen werden und daß auf diese Weise der Galle die Möglichkeit gegeben wird, sich in das Blut zu ergießen; andere (Minkowski) beschuldigen rein funktionelle Störungen der Leberzelle. Tatsache ist, daß sich gelegentlich histologisch in der Leber noch viel schwerere Veränderungen nachweisen lassen, ohne daß es zum Ikterus gekommen wäre. Würde die Anschauung von Aschoff zu Recht bestehen, daß auch die Kupfferschen Sternzellen an der Bilirubinbildung partizipieren, dann wäre bei der Deutung der Gelbsucht auch mit diesem Faktor zu rechnen.

Daß die Gelbsucht, wie sie im Verlaufe der schwersten Leberkrankheit, nämlich bei der *akuten Leberatrophie*, zu sehen ist, sicher nichts mit mechanischen Veränderungen an den großen Gallenwegen zu tun hat, ist wohl allgemein angenommen. Hier müssen wohl ganz sicher Parenchymschädigungen beschuldigt werden. Merkwürdigerweise ist aber trotz fortschreitender Destruktion des Leberparenchyms kaum eine Verminderung der Gelbsucht zu bemerken; schließlich bereitet es dem Anatomen Schwierigkeiten, überhaupt noch Leberzellen zu finden, während das Gerüst der Kupfferzellen unverändert erscheint. Gerade in dieser Tatsache ließe sich vielleicht ein Argument erblicken, das zugunsten der Theorie der Bilirubinbildung durch die Kupfferzellen zu verwerten wäre. Es soll aber nicht außer acht gelassen werden, daß gallenproduzierende Lebermetastasen nur aus epithelialen Zellen bestehen und somit frei von Kupfferzellen zu sein scheinen. Weniger symptomatisch als vielmehr ätiologisch genießt eine Sonderstellung die Gelbsucht, wie sie sich im Verlaufe der Weilschen Erkrankung zeigt. Daß es sich hier sicherlich nicht um eine Erkrankung der Gallenwege handelt, haben Obduktionsbefunde zur Genüge bewiesen; schwerste Veränderungen der Leber weisen wohl mit größter Wahrscheinlichkeit auf die parenchymatöse Entstehung der Gelbsucht hin. Der Ikterus durch Destruktion des Leberparenchyms ist hier in reinster Form zu finden.

Der Ikterus im Verlaufe der verschiedenen *Cirrhose*formen kann wechselnde Grade der Intensität zeigen; das Lehrbuch spricht von dem intensiven Ikterus im Verlaufe der hypertrophischen Cirrhose und von der eben angedeuteten Gelbsucht bei der atrophischen Form; in einem Teil der Fälle ist die Gelbsucht wohl sicher auf mechanische Behinderung innerhalb der Gallenwege durch schrumpfendes Bindegewebe zu beziehen; diesem Umstande dürfte es wohl zuzuschreiben sein, daß am Querschnitte der Leichenleber so mancher Acinus sich stärker ikterisch erweist als der benachbarte.

Größeres Interesse beansprucht der Ikterus, wie er bei der sog. hypertrophischen Leber zu sehen ist; manche von diesen Fällen haben einen farbstoffarmen Stuhl; selbst wenn der Stuhl fast ganz entfärbt erscheint, so muß der entsprechende Duodenalsaft nicht unbedingt acholisch sein; bei nicht wenigen Fällen erweist sich die Galle sogar als sehr dunkel, so daß es zunächst unverständlich erscheinen mag, wieso es hier zu einer Gelbsucht gekommen war. Da manche von diesen Fällen eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Krankheitsbilde des Morbus Banti darbieten, so ist es zu verstehen, warum solche Fälle der Splenektomie zugeführt wurden.

Das Merkwürdige war, daß sich auch hier durch die Entfernung der Milz eine Besserung, ja gelegentlich sogar eine Heilung der Gelbsucht erzielen ließ. Es erscheint daher naheliegend, wegen des günstigen Einflusses der Splenektomie auf den Verlauf der Gelbsucht hier auch pathogenetisch mit einer linealen Komponente des Ikterus zu rechnen; Eppinger denkt hier an eine evtl. Kombination von Lebercirrhose mit einer Art des hämolytischen Ikterus.

Sicherlich gilt diese Möglichkeit einer Erklärung nicht für alle Fälle von Gelbsucht wie sie im Verlaufe von Lebercirrhosen zu sehen ist; am wenigsten kommen hier jene Fälle von sichergestellter Lebercirrhose in Frage, wie sie sich allmählich aus dem Krankheitsbilde des Icterus catarrhalis entwickeln; bei letzterem sind wir doch genötigt, an Leberparenchymstörungen zu denken. Jedenfalls sind die Cirrhosen quoad Erklärung und Symptomatik der Gelbsucht sehr kompliziert, indem die verschiedensten Formen des Ikterus, soweit wir sie zu kennen glauben, daran partizipieren.

Im Verlaufe eines inkompensierten *Herzfehlers* kann es ebenfalls zu Gelbsucht kommen; ursprünglich meinte man auch hier eine Schwellung an der Papillenmündung annehmen zu müssen; solche Fälle kommen relativ oft zur anatomischen Untersuchung; wohl die wenigsten Anatomen konnten sich aber von der Stichhaltigkeit einer solchen Annahme überzeugen. Hasse[1]) meinte, es bestände eine Kompression des ganzen Ductus choledochus durch einen gestauten Spiegelschen Lappen; auch diese Möglichkeit dürfte keine große Rolle spielen, da sich im Verlaufe dieser Gelbsuchtformen fast nie ein völliger Gallengangsverschluß nachweisen läßt. Bei der histologischen Untersuchung solcher Lebern ist es oft ein leichtes, die sog. Gallenthromben innerhalb der Gallencapillaren nachzuweisen, die der Albuminocholie entsprechen dürften; wahrscheinlich spielen hier individuelle Unterschiede eine große Rolle, da kein Parallelismus zwischen dem Grade der Stauung und der Intensität der Gelbsucht bestehen muß. Sicherlich kommt es auch hier zu parenchymatösen Schädigungen der Leber, wenn man als Maßstab derselben die Anwesenheit von Gallensäure im Harn verwerten darf; zugunsten einer hämolytischen Komponente ließe sich wieder das Fehlen von Bilirubin im Harn trotz reichlicher Bilirubinämie verwerten, das aber ebensogut im Sinne der Franzosen als dissoziierter Ikterus gedeutet werden könnte. Aquirieren Patienten mit Vitien einen intensiven Ikterus, so handelt es sich in sehr vielen Fällen um eine ausgedehnte *Infarcierung der Lunge*. Es gibt Lungeninfarkte, die sich weniger durch hämorrhagisches Sputum, als vielmehr durch die ikterische Verfärbung der Haut verraten. Vielleicht ist es nicht ganz unangebracht, in diesem Zusammenhange auch den *Ikterus bei der Pneumonie* zu besprechen; daß auch hier ein fraglicher Schleimpfropf in Diskussion stand, ist vollkommen zu begreifen, aber ebenso bekannt ist die Behauptung der meisten Pathologen, daß sie in solchen Fällen an den Gallenwegen keinerlei Veränderung nachweisen können. Viele Kliniker geben an, die Gelbsucht häufiger bei rechtsseitigen Unterlappenpneu-

[1]) Hasse: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 69, S. 625. 1909.

monien gesehen zu haben. Im Zusammenhang damit meinte man, sie mit einer mangelhaften Massage der Leber infolge Zwerchfellsinaktivität in Zusammenhang bringen zu können. Sowohl der Ikterus im Verlaufe der Pneumonie, als auch der im Gefolge von Herzfehlern hat die Frage offen gelassen, ob für die Durchtränkung des Organismus mit Gallenfarbstoff nur die Leberschädigungen verantwortlich gemacht werden darf oder ob nicht auch die Lungenendothelien daran partizipieren können. Die Besprechung dieser Gelbsuchtsformen leitet uns über zu jener oft nur gering angedeuteten Gelbsucht, wie sie zum Beispiel bei schweren inneren Blutungen zu sehen ist. Daß es in Hämatomen zu Bilirubinbildung kommen kann, scheint durch die Beobachtungen Hijmans van der Bergh sehr wahrscheinlich und durch die neuen Untersuchungen von Hans Fischer bewiesen. Die Frage ist nur die, ob das hier in Hämatomen gebildete Pigment genügt, um den ganzen Körper ikterisch zu färben.

Der Ikterus, wie er bei *schweren Infektionen* (Sepsis) zu sehen ist, geht meistens schon mit makroskopisch nachweisbaren Veränderungen der Leber einher, so daß mit einer rein hepatischen Komponente unbedingt gerechnet werden muß. Auch funktionell ergeben sich hierfür Anhaltspunkte; so ist es bekannt, daß Gallensäureprodukte im Harn fast nie vermißt werden. Doch muß bei dieser Gelegenheit auch erwähnt werden, daß ein unbedingter Parallelismus zwischen der Schwere der mikroskopisch nachweisbaren Leberveränderung und der Intensität der Gelbsucht nicht immer zu finden ist; macht man es sich zum Prinzip, die Leber auch bei schweren Darmaffektionen, z. B. beim Typhus, anzusehen, so wundert man sich, wie hochgradige Leberveränderungen hier oft zu sehen sind und doch gehört der Ikterus speziell bei Typhus zu den großen Seltenheiten.

Die Frage nach der Entstehung des *Icterus neonatorum* ist nach wie vor ungeklärt; histologisch bietet uns die Leber ein vollkommen ungeklärtes Bild; klinisch läßt sich darüber relativ wenig neues sagen; in letzter Zeit beginnen einzelne Autoren [Schick, Wagner[1])], den Endothelzellen der Placenta eine ausschlaggebende Bedeutung für die Entstehung des Bilirubins zuzumessen; in diesem Sinne wäre also der Icterus neonatorum ein hämolytischer. Retzlaff[2]) meint für viele Ikterusformen und darunter auch für den Icterus neonatorum eine Rückresorption des Bilirubins vom Darm her annehmen zu müssen.

Schließlich ist auch die Frage diskutiert worden, ob nicht auch einzelne Bakterien durch ihre Tätigkeit allein imstande sind, Gallenfarbstoff aus Hämatin zu bilden. Das gelegentliche Vorkommen von Hämatin im Serum solcher Patienten könnte diese Annahme stützen, wobei man sich allerdings sagen muß, daß es noch lange nicht bewiesen ist, daß tatsächlich aus intravenös verabfolgtem Hämatin Bilirubin entstehen muß; möglich ist, daß diese Umwandlung doch erst durch Vermittlung der Leber besorgt wird.

Das Hauptergebnis dieser Zusammenstellung scheint uns zu sein, daß Ikterus nur ein Symptom ist und keine einheitliche Krankheit; daraus ergibt sich aber weiter, daß diese Erscheinung auch pathogenetisch polyvalent zu betrachten ist. In allen Beobachtungen, die hier zur Erwähnung kamen, findet sich ein Funken Wahrheit; der Fehler, der hier meist gemacht wurde und der sich auch bei anderer Gelegenheit immer wieder zeigt, scheint uns nur der zu sein, daß man oft auf Grund *einer* persönlichen, allerdings oft wichtigen Erfahrung zu weitgehenden Schlüssen verleitet wird; so gab es eine Zeit, wo man glaubte, alle Ikterusformen als auf rein mechanischer Grundlage entstanden erklären zu müssen; ihr folgte eine Periode, in der die Annahme funktioneller Läsionen im Vorder-

[1]) Wagner: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 27, S. 251. 1921.
[2]) Retzlaff: Zeitschr. f. exp. Med. Bd. 34, S. 133. 1923.

grunde stand; jetzt bezieht man zu viel auf das reticulo-endotheliale System. Alle diese Möglichkeiten sollen in jedem Falle ins Auge gefaßt werden. Die Hauptaufgabe des physiologisch denkenden Arztes ist es, die Entscheidung zu treffen, in welche dieser Gruppen das entsprechende Krankheitsbild einzureihen wäre.

2. Die quantitativen Verhältnisse der Gallensekretion. Cholagoga.

Die verschiedenen Literaturangaben über die Gallensekretion in quantitativer Hinsicht sind recht widersprechend, und demzufolge ist es auch mit unseren Kenntnissen über die cholagoge Wirkung der einzelnen Pharmaka schlecht bestellt. Die Ursachen hiervon liegen einerseits an unseren mangelhaften physiologischen Kenntnissen, andererseits aber, was den Menschen betrifft, an den Schwierigkeiten, die sich beim Anstellen eines exakten Versuches ergeben. Beim Menschen stehen uns zum Studium der Gallensekretion zwei Wege offen: 1. Die Duodenalsondierung und 2. die Gallenfistel bei Patienten, bei denen die Anlegung einer Gallengangfistel aus therapeutischen Gründen angezeigt war. Aber diese zwei Experimentalmöglichkeiten liefern uns auch keine exakten, geschweige denn absoluten Werte. Bei der Duodenalsondierung gewinnen wir ein Gemenge der verschiedenen ins Duodenum fließenden Drüsensekrete, deren Menge, bei den innigen chemischen und nervösen Korrelationen dieser Drüsen untereinander, kaum abzuschätzen ist. Auch der Reiz des auf der Duodenalschleimhaut liegenden Metallknopfes der Sonde dürfte kein nebensächliches Moment sein. So sind die einzelnen Portionen des Saftes, wie das Bondi[1]) beobachtet hatte, ungleich. Bei den Choledochusfistelpatienten stehen wir a priori pathologischen Verhältnissen gegenüber. Wie wir sehen, sind wir derzeit nicht in der Lage, beim Menschen die Physiologie der Gallensekretion exakt zu studieren. Auch die Anlegung einer Choledochusfistel beim Tiere schafft unphysiologische Verhältnisse, da die höchst komplizierte und zum Teil entgegengesetzte Innervation der einzelnen Abschnitte der abführenden Gallenwege dadurch nicht unwesentlich gestört erscheint.

Die täglich ausgeschiedene Gallenmenge beträgt bei Menschen ungefähr 500—1500 ccm [Hammarsten[2]), Diamond[3]), Noel-Paton[4]), Mayo-Robson[5]) u. a.]. Pfaff und Balch[6]) berichten, daß eine Patientin, bei der eine Choledochusfistel bestand, in der Ruhe täglich 501—517 ccm, beim Herumgehen 525 ccm Galle ausgeschieden hat. Herzfeld und Haemmerli[7]) fanden bei einer Patientin mit Choledochusdrainage eine tägliche Gallenausscheidung von 730 ccm. Wir hatten eine 31 Jahre alte Patientin, bei der wegen länger bestehendem Ikterus von unklarer Ätiologie seit 4 Monaten eine Choledochusdrainage bestand, die täglich 800—1000 ccm Galle ausgeschieden hat. Merkwürdig war, daß nach jeder Injektion von 33proz. Ferrum saccharatum oxydatum die Gallenmenge angestiegen ist. Gross, Oefele und Rosenberg[8]) schätzen die 24stündige Menge des Duodenalsaftes auf 2000 ccm. Bei einem Fall von Hyperacidität haben sie 9000 ccm pro die erhalten. Wir sehen schon aus diesem einen Beispiel, welche große Bedeutung den nervösen Korrelationen auch bei der Gallenentleerung zukommt. Darauf soll später noch mehr eingegangen werden. Es seien

[1]) Bondi: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 19, S. 692. 1913.
[2]) Hammarsten: Lehrb. d. physiol. Chem. 1923.
[3]) Diamond: Americ. journ. of the med. sciences 1923.
[4]) Noel-Paton: Journ. of physiol. Bd. 19.
[5]) Mayo-Robson: Proc. of the roy. soc. Bd. 47, S. 499. 1890.
[6]) Pfaff u. Balch: Journ. of exp. med. Bd. 2, S. 49. 1897.
[7]) Herzfeld u. Haemmerli: Schweiz. med. Wochenschr. 1922, Nr. 23.
[8]) Gross, Oefele u. Rosenberg: Wien. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 32.

im folgenden einiger wichtigen Momente Erwähnung getan, die imstande sind, die Gallensekretion zu beeinflussen. STADELMANN[1]) schreibt: „Daß psychische Erregung, Schreck, Freude, geschlechtliche Aufregung, Hunger, vermehrte Appetenz, Ärger usw. auf die Gallensekretion bedeutenden Einfluß hat, das wissen wir schon lange." (1891.) Neben psychischen Momenten gibt es eine Reihe von Ursachen, die die physiologischen Schwankungen der Gallenmenge beeinflussen können. Wir wissen aus Tierexperimenten, daß der Ernährungsstand des Tieres von Wichtigkeit ist; das Freßtier scheidet mehr aus als das Hungertier, ferner wird in der Nacht die Galle meist konzentrierter ausgeschieden als bei Tag. Bei höherer Temperatur (an heißen Tagen) soll die Gallenmenge auch ansteigen [BRUGSCH und HORSTERS[2])]. Die Wasserzufuhr dürfte von keiner hohen Bedeutung sein. PAWLOWA[3]) fand zwar eine starke Steigerung nach Wasserzufuhr, aber STADELMANNS klassische Versuche sprechen entschieden dagegen, da er selbst nach Einführen von 2 Liter Wasser in den Darm oder per Clysma gar keine Steigerung beobachten konnte. WESTPHAL[4]) konnte auch dann keine Steigerung nach Wasserzufuhr beobachten, wenn die Harnmenge schon auf das Doppelte angestiegen war (STEPP[5])]. GUNDERMANN[6]) beschreibt 4 Choledochusfistelpatienten, bei denen die Summe der täglichen Harn- und Gallenmenge unter der Wasserzufuhr blieb, wobei die Harnmenge sich der Wasserzufuhr parallel verhielt, die Gallenmenge hingegen konstant blieb. Nur der vierte Fall zeigte ein anderes Verhalten, indem die Gallenmenge allein mehr betrug als die zugeführte Wassermenge. Verfasser sieht darin eine echte Polycholie und nimmt einen doppelten Kreislauf des Wassers an, wodurch auch die positiven VOLLHARDschen Wasserversuche bei Leberkranken erklärt werden könnten. Unseres Erachtens dürfte es sich hier eher um die unten näher zu besprechende „weiße Galle" gehandelt haben. Der Blutdruck [HEIDENHAIN[7])], ferner das Körpergewicht [RITTER[8]), SPIRO[9])] haben keinen besonderen Einfluß auf die Menge der sezernierten Galle. DOBROWOLSKAJA[10]) fand nach einer stärkeren Venaesectio eine Abnahme der Gallenmenge. Bei schlechter Blutversorgung sinkt die Gallenmenge, auch wenn die Blutzufuhr nur in einem Leberlappen behindert wird, wenn z. B. ein Pfortaderast verlegt wird. BARBERA[11]) behauptet, daß zwischen Harnstoffausscheidung und Gallenmenge eine gewisse Proportion besteht, was bei der auch physiologisch wechselnden Zusammensetzung der Galle nicht anzunehmen ist. Ob die Galle auch im nüchternen Zustande sezerniert wird, ist schwer zu sagen. Jedenfalls wird sie ins Duodenum nur auf Nahrungs- bzw. andere Reize hin — abgesehen von einer 1—2stündlichen „Hungertätigkeit" — entleert. Nach PETROFF[12]) führt Hunger und Ableitung der Galle zum vollen Erlöschen der Gallensekretion. Die angeführten physiologischen Schwankungen der Gallenmenge — die an anderer Stelle ausführlicher auseinandergesetzt werden sollen — wurden nur gestreift, um zu zeigen,

[1]) STADELMANN: Ikterus. Wiesbaden 1897.
[2]) BRUGSCH u. HORSTERS: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Physiol. Bd. 38, S. 367. 1923; Bd. 43, S. 517. 1924.
[3]) PAWLOW: Arbeit der Verdauungsdrüsen, 1903.
[4]) WESTPHAL: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 96, S. 52 u. 95. 1923.
[5]) STEPP: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 89, S. 313. 1920.
[6]) GUNDERMANN: Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. 128, S. 1. 1923.
[7]) HEIDENHAIN: Hermanns Handbuch Bd. V, S. 209. 1883.
[8]) RITTER: Journ. de l'anat. et physiol. 1872.
[9]) SPIRO: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1880, Suppl.-Bd.
[10]) DOBROWOLSKAJA: Hoppe-Seylers Zeitschr. Bd. 82, 415. 1921.
[11]) BARBERA: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 12, S. 652. 1898; Boll. d. scienze med., Bologna 1894.
[12]) PETROFF: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 43, S. 284. 1924.

welche Vorsicht man bei der Beurteilung pathologischer Prozesse obwalten lassen muß.

Für das Problem der künstlichen Gallensekretionssteigerung, durch therapeutische Überlegungen angeregt, haben sich schon die ältesten Pathologen interessiert. Bevor wir auf diese Frage näher eingehen, müssen wir uns bei der Betrachtung der verschiedenen Ikterusformen — um die handelt es sich ja — zwei Momente vergegenwärtigen. Erstens ist der Ikterus nicht die Krankheit selbst, und zweitens wird es oft ein zweischneidiges Verfahren sein, dort, wo die Galle ihre natürlichen Abflußbedingungen nicht erlangen kann, ihre Sekretion und so die Bilirubin- bzw. Cholämie noch künstlich zu steigern. Zum Glück greift auch hier die Natur heilend ein, indem dort, wo die Galle nicht per vias naturales abfließen kann, eine sogleich zu besprechende interessante Erscheinung zu beobachten ist. Wenn sich nähmlich dem Gallenstrom in den großen Ausführungsgängen Hindernisse entgegenstellen, die aber weder momentan entstanden, noch unüberwindlich sind, sondern sich allmählich entwickelt haben, dann hört die Sekretion nicht auf, sondern sie wird reichlicher; die Galle ist wenig tingiert, sie enthält viel Schleim und es läßt sich viel Cholesterin darin nachweisen. Diese Galle scheint die „bile blanche" der Franzosen zu sein (Hayem, Chauffard). Nach Mc Master, Broun, Rous[1]) könnte man diesen Zustand *Hydrohepatosis* nennen, der sich klinisch so lange verborgen halten kann, solange eine funktionstüchtige Gallenblase vorliegt; versagt diese, so erscheint im Duodenalsaft die weiße Galle. Verfasser haben diesen Zustand auch experimentell nachgeahmt, indem sie in den Ductus Choledochus eine Kanüle eingebunden haben, die mit zwei Gummiballons in Verbindung stand, von denen der eine in der Bauchhöhle, der andere außerhalb dieser war. Indem man den äußeren Ballon komprimiert hat, war der Druck auch im inneren erhöht, und so konnte man eine allmählich sich entwickelnde Drucksteigerung hervorrufen. Bei der Obduktion fanden sich mächtig erweiterte Gallengänge mit flüssiger, heller Galle; an der Leber konnten die Autoren cirrhotische Veränderungen feststellen. Wir wissen aus den Bürkerschen[2]) Untersuchungen, daß sowohl die Gallensekretion wie die Resorption intralobulär erfolgt, und so muß eine Stauung in dem Abfluß auch eine Störung der Sekretion hervorrufen; auf diese Weise könnte man den niedrigen Gehalt der Hydrohepatosisflüssigkeit an Gallenbestandteilen erklären. Einen Fall von Hydrops des Gallengangsystems beschreibt auch Kausch[3]). Harley[4]) teilt einen Fall Riedels mit, wo angeblich ohne Passagehindernis eine farblose, aber sonst vollkommen normale Galle sezerniert wurde. Wilkie (Lancet 1926 S. 689) schreibt: wenn man bei der Katze den rechten Hepaticus mit der Gallenblase in Komunikation beläßt, den linken durch Ligatur davon absperrt, so staut sich in letzterer nach 5—6 Tagen eine farblose „white bile" hingegen im rechten eine dunkelgrüne zähe Galle. Eine gesteigerte Gallensekretion kann entweder durch erhöhte Tätigkeit der Leberzellen wie z. B. das Brennesselsekretin nach (Dobroff, Zeitschr. f. exp. Med. Bd. 46, S. 243. 1926) oder durch stärkere Kontraktion der Gallenwege und Gallenblase zustande kommen. Diesem Umstande muß man auch bei der künstlichen, durch Pharmaka hervorgerufenen Sekretionssteigerung Rechnung tragen, daher erscheint uns die Einteilung dieser Substanzen von Brugsch[5]) in *Choleretika* und *Cholagola* für zweckentsprechend. Die ersteren sollen Substanzen darstellen, die die Leberzellen in erhöhte Tätigkeit

[1]) Rous-Peyton u. Master: Journ. of exp. med. Bd. 34, 1, S. 75. 1921.
[2]) Bürker: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 83, S. 241. 1901.
[3]) Kausch: Diss. Straßburg 1897.
[4]) Harley: Journ. of physiol. Bd. 29, S. 341. 1903.
[5]) Brugsch: Zeitschr. f. exp. Med. Bd. 43, S. 716. 1924.

versetzen, die zweiten bewirken nur die Expulsion der bereits fertigen Galle aus den Gallengängen und der Gallenblase.

Nur von einer Substanz, den Gallensäuren und ihren verschiedenen Modifikationen können wir mit Sicherheit behaupten, daß sie die Leberzellen in den Zustand einer erhöhten Tätigkeit versetzen, und zwar bei jeder Applikationsweise. Diese Tatsache wurde erst durch die neueren Untersuchungen festgestellt, obwohl an diesbezüglichen Vermutungen und ähnlichen Versuchsresultaten es auch in der älteren Literatur nicht mangelte. Schon im Jahre 1836 hat der englische Arzt Dr. Peacock und im Jahre 1842 Charles Cley in gewissen Fällen von Obstruktionsikterus Ochsengalle gegeben (Pfaff und Balch). Stadelmann schreibt in seiner oben zitierten Arbeit: „... eine reichliche und zweckmäßig zusammengesetzte Diät wirkt — wenn ich die Gallensäurensalze und die Salicylsäure ausnehme — stärker cholagog als sämtliche bisher erprobten Medikamente." Prevost und Binet bezeichnen die Galle als das wirksamste und konstanteste Cholagogon [1888 Rosenberg[1])]. Wenn die Galle durch eine Fistel den Körper verläßt und so aus der von Schiff[2]) entdeckten enterohepatalen Zirkulation wegfällt, nimmt ihre Menge bis zum vollständigen Sekretionsstillstand ab. Wenn die ausgeschiedene Galle aber per os, oder ins Abdomen gespritzt, den Körper wieder zur Verfügung gestellt wird, dann beginnt wieder allmählich die Gallensekretion. Daß der cholagog wirksame Bestandteil der Galle die Gallensäuren bzw. ihre Salze sind, und daß ferner die Gallensäuren echte Choleretica sensu strictiori darstellen, hat Ernst Neubauer[3]) in seinen mit großer Sorgfalt durchgeführten Experimenten erst in den letzten Jahren zeigen können. Neubauer hat gezeigt, daß, wenn man in den Choledochus eine vertikale Glaskanüle einbindet und, sobald die darin befindliche Gallensäure eine konstante Höhe erreicht hat, intravenös verschiedene Gallensäuren verabreicht (Cholsäure, Desoxycholsäure, Dehydrocholsäure usw.) die Säule innerhalb einer Minute um 6—10% ihrer früheren Länge größer wird. Die Konstanz der Gallensäule zeigt, daß in der Zeiteinheit ebensoviel Galle sezerniert wie resorbiert wird: Wenn daher die Säule höher wird, so zeigt das an, daß die Sekretion stärker geworden ist. Dies könnte auch von einer Kontraktion der Gallengänge oder der Gallenblase herrühren, ein Einwand, dem Neubauer so entgegnete, daß nach Atropinisierung, Vagus- oder Splanchnicusdurchschneidung an dem Versuchsresultat keine Änderung eintrat. Dabei war die Trockensubstanzmenge, die Konzentration an Gallensäuren größer, obwohl paradoxerweise die Oberflächenspannung — der höheren Gallensäurenkonzentration entsprechend — nicht abnahm. Adler[4]) hat in seinen schönen Modellversuchen gezeigt, daß Cholesterin imstande ist, die Oberflächenspannung oberflächenaktiver Substanzen herabzusetzen, indem es mit denselben in näher noch nicht definierte Verbindungen eingeht. Der Gedanke von Adlersberg und Neubauer[5]), daß sie ihre günstigen Erfolge nach intravenöser Dehydrocholsäureverabreichung bei eitrigen, hochfiebernden Cholangitiden durch eine mechanische Durchspülung der Gallenwege erzielt haben, ist nicht von der Hand zu weisen. Die Sekretionssteigerung ist nur durch eine elektive Wirkung auf die Leberzellen zu erklären. Foster, Whipple und Hooper[6]) fanden, daß bei Eckfistelhunden die Bilirubinausscheidung im Verhältnis zu den Gallensäuren fast nicht abnimmt. Diese

[1]) Rosenberg: Berlin. klin. Wochenschr. 1896, S. 180 u. 212.
[2]) Schiff: Schweiz. Zeitschr. f. Heilk. 1861.
[3]) Neubauer: Biochem. Zeitschr. Bd. 109, S. 82. 1920; Bd. 130, S. 556. 1922.
[4]) Adler: Zeitschr. f. exp. Med. Bd. 46, S. 371. 1925.
[5]) Adlersberg u. Neubauer: Zeitschr. f. exp. Med. Bd. 42, S. 196. 1924.
[6]) Foster, Whipple u. Hooper: Journ. of biol. chem. Bd. 38, S. 355. 1919; Bd. 38, S. 367. 1919 u. f.

Spezifizität der Gallensäureausscheidung ist um so auffälliger, als gerade die Gallensäuren Gifte für die Leberzellen sind. Die verschiedenen gallentreibenden Handelspräparate verdanken ihre Wirkung hauptsächlich der Gallensäurenkomponente (Degalol, Agobilin, Bilival, Choleval). Es ist denkbar, daß die Leber sich der giftigen Wirkung der Gallensäuren durch einen Sekretionsüberschuß zu entledigen bestrebt ist. Es besteht zwischen der Oberflächenaktivität und der cholagogen Wirkung der einzelnen Gallensäurensalze gar kein Zusammenhang. Wir sehen demnach, daß die Gallensäuren wahre Choleretica darstellen. Wie ihre Wirkung sich auf die Leberzellen entfaltet und was für Erfolge man sich von ihrer Anwendung bei der Behandlung der verschiedenen Leberkrankheiten versprechen soll, das wollen wir dahingestellt sein lassen. Tetrachlorphenolphthalein wirkt nach Adler cholagog, wird aber in seiner Wirkung durch Hinzufügen von Gallensäuren stark gefördert (Zeitschr. f. exp. Med. Bd. 46, S. 371, 926).

Einigen anderen Substanzen hat man auch eine choleretische Wirkung zugesprochen. Die Versuche aber, auf die die verschiedenen Beobachter ihre Auffassung gründeten, wurden — wie Stadelmann bemerkt — nicht mit allen Kautelen, die diese Versuche erheischen, ausgeführt. Auch hat sich hier sehr oft das Prinzip des post hoc ergo propter hoc geltend gemacht, um so mehr, als man sich die Beobachtung Stadelmanns, daß die normalen Unterschiede in der Gallenmenge 20—50% ausmachen können, stets vor Augen halten sollte. Vor allem waren die öligen Substanzen diejenigen, von denen man eine choleretische Wirkung erwartet hat. So fand Roerig 1873, daß Oleum Crotonis, ferner Sapo Jalapinus in nicht abführenden Dosen choleretisch wirken, Rosenberg[1]) hat bei peroraler Ölgabe nach 30—35 Minuten gesteigerte Sekretion beobachtet, was neuerdings von Rost[2]) entschieden bezweifelt wird. Nach ihm sollen nur die nach Spaltung freiwerdenden Ölsäuren im Duodenum reflektorisch einen Gallefluß hervorrufen. Klee und Klüpfel[3]) fanden auch keine Steigerung nach Öl. Daß die von den Wunderärzten nach Ölkuren abgetriebenen Gallensteine Seifenklumpen sind, braucht nicht besonders betont zu werden. Eine günstige Wirkung des Oleum Menthae piperitae wurde von einigen behauptet (Heinz), von anderen wieder bezweifelt. Während Hecht und Mautz[4]) gute Wirkung, ja sogar bei Icterus catarrhalis-Fällen mit acholischem Duodenalsaft auf Pfefferminzöl Farbstoff auftreten sahen, bezweifelt Lepehne[5]) diese Wirkung. Ebenso auseinandergehend sind die Meinungen über die früher oft angewendeten Durandschen Mittel (ein Teil 01. Tereb., 3 Teile Aether sulf.). Es gibt chemisch gut definierte Substanzen, die sich im Körper bei der Leberpassage zu sog. Ätherschwefelsäuren paaren (Thymol, Phenol, Guajacol, Menthol), und Petroff[6]) schreibt allen diesen Substanzen eine gallentreibende Wirkung zu. Kalomel soll nach Nasse[7]), der mit diesem Mittel die ersten Cholagogastudien gemacht hat (1852), gut wirken, nach Koelliker und Müller, ferner nach Scott und Hughes Bennett aber nur abführend. Jedenfalls kann man nach ganz minimalen Calomelgaben 0.03 dreimal täglich mehrere Tage hindurch, mit darauffolgender Tierkohlemedikation (2 Tage 2 Kaffeelöffel täglich) nach Eppinger, besonders bei hartnäckigen Ikterusfällen, sehr gute Erfolge verzeichnen. Brugsch und Horsters[8]) berichten über eine Reihe von Substanzen, die teilweise die Gallen-

[1]) Rosenberg: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 93, S. 208. 1922.
[2]) Rost: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 26, S. 710. 1913.
[3]) Klee u. Klüpfel: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 27, S. 785. 1915.
[4]) Hecht u. Mautz: Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 22.
[5]) Lepehne: Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 10.
[6]) Petroff: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 43, S. 284. 1924.
[7]) Nasse: Cannstedts Jahresbericht 1858, S. 155.
[8]) Brugsch u. Horsters: Zeitschr. f. exp. Med. Bd. 43, S. 517. 1924.

sekretion in toto, oder aber einzelne Bestandteile derselben, anregen. So soll Insulin z. B. die Gallensäureausscheidung befördern, Kohlenhydratezufuhr die Gallenflüssigkeit. Wir haben nach intravenösen Zuckerinjektionen eine Zunahme der aus dem Duodenalschlauch fließenden Galle beobachtet, wobei dieselbe ganz hell geworden ist. Was die Wirkung der Reaktion des Duodenalinhaltes betrifft, was besonders bei Mineralwasserkuren in Betracht zu ziehen ist, so wissen wir, daß HCl entschieden sekretionserregend wirkt; dasselbe wurde von Rutherford und Vignal[1]) für alkalische Mittel behauptet. Allerdings haben diese Autoren mit den Na-Salzen der Carbonate, Phosphate, Sulfate gearbeitet, und so ist dabei eine cholagoge Wirkung der Anione dieser Salze nicht ausgeschlossen. Von dem Natrium Salicylicum wird von den meisten Forschern behauptet, daß es choleretisch wirkt. Nach Rosenberg soll 2 g doppelt so stark wirken wie 1 g. Demgegenüber steht die Beobachtung von Brugsch und Horsters, daß die Salicylsäure hemmend wirkt. Nachdem die Salicylsäure mit der Galle nicht ausgeschieden wird, so ist bei dieser Substanz eher eine cholagoge Wirkung anzunehmen. Was die Cholagoga betrifft, so ist ihre Wirkung, nachdem sie nur kontrahierend die Gallengänge und Gallenblase beeinflussen, rein nervös aufzufassen. Obwohl Pflüger[2]) in der Leber keine selbständigen Ganglienzellen entdecken konnte und auch Heidenhain[3]) bei seinen Nervendurchtrennungsversuchen keinen positiven Einfluß auf die Gallensekretion verzeichnete, so müssen wir doch auf Grund der neueren Befunde eine autonom nervöse Beeinflußbarkeit der Gallensekretion durch die hier wirksamen Pharmaka annehmen. Eiger[4]) und Lichtenbelt haben nach Vagusreizung oder Splanchnicusdurchtrennung eine Verlangsamung der Sekretion beobachtet. Naunyn sah nach der Piquure, daß das Tropfen der Galle aufhörte und dann wieder sehr langsam begann. Nach elektrischer Reizung der Gallenblase sah Pflüger eine Sekretionsverminderung, was auch Watanabe bestätigen konnte. Acetylcholin steigert zuerst und hemmt dann, ebenso wirkt Atropin; nur ist die Ursache der Wirkung bei ersterem ein Spasmus, beim letzteren eine Erschlaffung des Gangsystemes. Adrenalin hemmt die Sekretion, wahrscheinlich durch Gefäßwirkung. Hypophysenvorderlappenextrakt steigert sie. Nach Watanabe[5]) ist der Vagus der excitomotorische, der Sympaticus der depressorische Nerv des Gallengangsystemes. Nur ein Teil der Oddischen Muskulatur scheint reziprok innerviert zu sein, worauf wir später noch zu sprechen kommen werden. Einer interessanten Beobachtung Brugschs[6]) muß noch Erwähnung getan werden, nämlich, daß die Lebercirrhosen eine Hypocholerese zeigen, was zu dem noch dunklen Kapitel: Leber und Wasserhaushalt einen merkwürdigen Beitrag liefert. Nach Brugsch soll auch das Atophan eine cholagoge Wirkung haben. Wir können auf Grund unserer Erfahrungen am Menschen mit dem Salicyl-Atophan-Präparat „*Iktherosan*" über keine günstigen Erfolge berichten. Allerdings berichtet Brugsch in einer seiner letzten Publikationen, daß bei schweren Parenchymschädigungen das Mittel unwirksam sein soll. Nach alledem dürfte den Cholagoga bei Erkrankungen des Gallengangsystemes, wo die zähe, mit Detritusmassen gemengte Galle nicht recht durchkommen kann, eine große therapeutische Rolle zukommen.

Eine gute Übersicht über das ganze Problem findet sich bei Lebermann (Med. Klinik 1926. Nr. 46 u. 47).

[1]) Rutherford u. Vignal: Trans. of the roy. soc. of Edinburgh Bd. 29, S. 133. 1880.
[2]) Pflüger: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 4, S. 54. 1871.
[3]) Heidenhain: Hermanns Handbuch Bd. V, S. 209. 1883.
[4]) Eiger: Zeitschr. f. Biol. Bd. 66, N.F. Bd. 48, S. 229. 1915.
[5]) Watanabe: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 40, S. 201. 1924.
[6]) Brugsch: Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 1345.

3. Die Zusammensetzung der Galle unter pathologischen Bedingungen.

Über die qualitative und quantitative Zusammensetzung der Galle sind wir besser unterrichtet. Obwohl uns auch hier keine absoluten Zahlen zur Verfügung stehen, so sind wir doch in der Lage, die Grenze zwischen Physiologischem und Pathologischem zu ziehen. Die normale Lebergalle, wie sie aus dem Ductus choledochus kommt, zeigt bei den verschiedenen Säugern ungefähr dasselbe Verhalten, wenn auch geringe Unterschiede in der Zusammensetzung immer zu verzeichnen sind. Sie ist klar, durchsichtig, geruchlos, zähflüssig, die Farbe zeigt die verschiedensten Nuancen des Gelbes, ihre Reaktion auf Lakmus ist alkalisch. Die Alkalien der Galle sollen nach Fürth u. Schütz[1]) die Fettsäuren verseifen und nicht die des Darmes, wie Pflüger[2]) angenommen hat. Eine pathologische Galle zeichnet sich schon bei der makroskopischen Betrachtung als solche aus. Sie ist trüb, mit flockigen Niederschlägen, ist entweder farblos oder fast schwarzbraun, manchmal riecht sie eigentümlich, sauer oder ranzig. Lyons[3]) Beobachtung, daß der nüchterne Duodenalsaft farblos ist und man so aus der Färbung der nüchternen Galle auf eine Inkontinenz der Oddischen[4]) Muskulatur schließen könnte, hat bisher kein Autor bestätigen können. Die häufig während einer Duodenalsondierung auftretende Erscheinung, daß der Duodenalsaft zeitweise dunkler wird, hängt — wie Bondi[5]) meint — mit der periodischen Kontraktion des Ausführungsganges und der Gallenblase zusammen. In pathologischen Duodenalsäften findet man hier und da auch Blutbeimengungen, die uns aber zu gar keinen diagnostischen Schlüssen berechtigen. Die Bestimmung des spezifischen Gewichtes und der Trockensubstanz liefert uns unter solchen Umständen gar keine verwertbaren diagnostischen Daten. Petow[6]) fand beim Hungern eine Zunahme des spezifischen Gewichtes, nach darauffolgender Wasserzufuhr sank das spezifische Gewicht. Was die Oberflächenspannung betrifft, so können wir uns bezüglich des Gallensäurengehaltes nur auf die niedrigen Werte verlassen. Außerdem finden wir in pathologischen Gallen Bestandteile, die darin physiologischerweise nie vorkommen.

Beim Menschen können wir zu solchen Studien nur die Fistelgalle verwerten, denn sowohl die bei der Obduktion erhaltene Blasengalle wie auch der Duodenalsaft haben, bis sie zur Untersuchung gelangen, mannigfache Veränderungen erfahren. In gewissen Fällen, wenn wiederholte und langdauernde [1—2 Stunden nach Lepehne[7])] Sondierungen immer dieselben Resultate zeitigen, können wir auch dieses Verfahren bei der Diagnosenstellung verwenden. Stepp[8]) meint, daß die von dem Pylorussaft, Brunnerdrüsensekret und Pankreassaft herrührende Verdauung des Duodenalsaftes ganz minimal sei.

Zu Schlüssen in pathologischen Fällen berechtigen uns noch am ehesten die Bilirubinwerte. Zur Bestimmung dieser besitzen wir in der von Hijmans van den Bergh angegebenen Methode ein verläßliches Verfahren, indem die bei dieser Reaktion störenden Pyrrolderivate hier überhaupt nicht vorkommen. Diese Reaktion fällt in der Galle immer prompt und indirekt aus, nur wenn die Galle länger in den Gallenwegen gestaut war, zeigt das Gallenbilirubin die direkte

[1]) Fürth u. Schütz: Hofmeisters Beitr. Bd. 9, S. 29. 1906.
[2]) Pflüger: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 2, S. 191. 1869.
[3]) Lyon, Caën: Dissert. Paris 1910.
[4]) Oddi: Sperimentale 1894, S. 180.
[5]) Bondi: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 19. 1913.
[6]) Petow: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 43, S. 284. 1924.
[7]) Lepehne: Arch. f. klin. Med. Bd. 137, S. 79. 1921.
[8]) Stepp: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 89, S. 313. 1920.

Reaktion. Normalerweise findet man in dem Duodenalsaft 3—12 Einheiten [Lepehne[1]), Hetenyi[2])]. Auffallend hoch sind die Werte bei Krankheiten, die mit einem gesteigerten Erythrocytenzerfall einhergehen (perniziöse Anämie, Icterus haemolyticus, Salvarsan-Ikterus, kardialer Stauung, Pneumonie). In solchen Fällen fand Lepehne sogar Werte bis ungefähr 2000 E. Nach Kunkel[3]) besteht zwischen Pigment und Eisengehalt der Galle ein konstantes Verhältnis 1—14. Sehr niedrige Bilirubinwerte werden bei der Lebercirrhose, im Anfangsstadium des Icterus catarrhalis, Carcinommetastasen, ferner bei der Amyloidleber angetroffen. Hetenyi beobachtete, daß, so oft sich der Zustand eines an Hämophtise leidenden Patienten verschlechterte, die Farbstoffwerte sogar bis unter die Norm sanken. Beim Abklingen des Icterus catarrhalis hat Lepehne sogar parallel mit dem Sinken des Blutbilirubins eine sekundäre Pleiochromie im Duodenalsaft gefunden. Während der Menstruation werden die Bilirubinwerte höher, vorher niedriger, und dieses Verhalten geht parallel mit dem umgekehrten Verhalten der Erythrocytenwerte [Medak und Pribram[4])]. Mayo Robbsons[5]) Patientin hatte keine Menstruation, solange ihre Fistelgalle herausfloß, und diese kehrte wieder zurück, sobald die Galle in den Darm fließen konnte.

Die Gallensäuren sind ein konstanter Bestandteil der Galle, und nur bei weitgehendster Destruktion des Leberparenchyms werden sie darin vermißt. Auch die wichtigsten physiologischen Funktionen der Galle sind zum größten Teile mit ihrem Gehalt an Gallensäuren verknüpft. Die Störungen der Verdauung bei Leberkrankheiten hängen zum größten Teile mit der mangelhaften Gallensäuresekretion zusammen. Die Gallensäureausscheidung sistiert bei Hunger, wie Foster, Whipple und Hooper[6]) es feststellten, und beginnt erst allmählich auf Eiweißverdauung, also nicht plötzlich, wie z. B. die Harnstoffausscheidung, ein Beweis, daß der Organismus die Gallensäuren, wahrscheinlich zu Resynthesen, zurückhält. Auch bewirkt das Pankreassekret nur die Spaltung des Fettes, die Resorption desselben befördern die Gallensäuren. Die so freigewordenen Fettsäuren werden verseift, und die Gallensäuren halten sie auf Grund des von Wieland und Sorge[7]) entdeckten *Choleinsäureprinzipes* in Lösung. Nach Fr. von Müller[8]) ist die Pankreasinsuffizienz nur für die Eiweißverdauung schädlich, für die Fettverdauung ist nur die Galle verantwortlich. Die Rolle der Aktivierung der Lipoidvorstufe fällt der Taurocholsäure zu. Die quantitative Bestimmung der Gallensäuren ist wegen ihrer mannigfaltigen Erscheinungsformen recht schwierig. Die Pettenkoferschе Probe versagt hier ganz, die durch Verdünnung bis zum negativen Ausfall der Hayschen Probe erhaltenen „Gallensäurezahlen" von Lepehne ist vom physikalisch chemischen Standpunkte aus nicht zu verwerten. Die von Beth[9]) angewandte viscostalagmometrische Methode gibt Zahlen, die, wie es auch Borchardt[10]) bestätigen konnte, mit dem tatsächlichen Gallensäuregehalt einen gewissen Parallelismus zeigen. Endlich haben in jüngster Zeit Rosenthal und Falkenhausen[11]) die von amerikanischen

[1]) Lepehne: Leberfunktionsprüfung, 1923.
[2]) Hetenyi: Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 24; Arch. f. klin. Med. Bd. 138, S. 193. 1922.
[3]) Kunkel: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 10, S. 359.
[4]) Medak u. Pribram: Berlin. klin. Wochenschr. 1915.
[5]) Robbson, Mayo: Proc. of the roy soc. Bd. 47, S. 199. 1890.
[6]) Foster, Whipple u. Hooper: Journ. of biol. chem. Bd. 38, S. 355. 1919.
[7]) Wieland u. Sorge: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 80, S. 187. 1912.
[8]) Müller: Untersuchungen über den Ikterus. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 12, S. 45. 1887.
[9]) Beth: Wien. Arch. f. klin. Med. Bd. 2, S. 563. 1921.
[10]) Borchardt: Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 20.
[11]) Rosenthal u. Falkenhausen: Klin. Wochenschr. 1923, S. 1111.

Autoren bei der Hundegalle gebrauchte Methode der Alkalispaltung und dann in dem freiwerdenden Taurin die Amino-N-Bestimmung nach van Slyke auch im menschlichen Duodenalsaft angewendet. Nachdem diese Autoren mit dieser Methode auch nur Verhältniszahlen anzugeben imstande sind, so brauchen wir auf ihre Kritik nicht näher einzugehen. Die Gallensäuren nehmen beim katarrhalischen Ikterus ab (Lepehne). In der menschlichen Galle ist das Verhältnis der Tauro- und Glykocholsäure wie 1 : 4, nur bei der perniziösen Anämie soll dieses Verhältnis zugunsten der Taurocholsäure umgestimmt werden, ja oft verschwindet die Glykocholsäure aus der Galle vollständig (Rosenthal und Falkenhausen). Zwischen Gallensäureausscheidung und Bilirubin bzw. Cholesterinausscheidung besteht gar kein Parallelismus. Der Cholesteringehalt der Galle beträgt ungefähr 20—70 mg. Werte darüber werden bei der perniziösen Anämie (bis 165 mg, Barat), ferner bei Cholelithiasis (0,5 g, Medak und Pribram) gefunden. Letztgenannte Autoren haben während der Gravidität ein Herabsinken — am Ende derselben sogar nur Spuren — gefunden. Eine bekannte Erscheinung ist, daß nach der Splenektomie, parallel mit dem Anstieg des Blutcholesterins, ein Herabsinken desselben in der Galle zu beobachten ist. Wir haben bei einem Fall von Morbus Gaucher keine Vermehrung des Cholesterins in dem Duodenalsafte gefunden. Urobilin fand Bondi immer in der Galle, besonders bei Hämophtise. Herzfeld und Haemmerli behaupten, daß Urobilin in der Galle nur dann nachgewiesen werden kann, wenn die Galle in den Darm gelangt. Kunkel fand Urobilin häufig in der Galle, während Medak und Pribram nur bei infektiösen Krankheiten, hämolytischem Ikterus und Malaria. Kleine Spuren haben auch wir, so oft danach gefahndet wurde, nachweisen können. Urobilinogen hat Kimura (Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 79, S. 275. 1904) regelmäßig gefunden, nur bei Neugeborenen, Diarrhöen und Choledochusverschluß wurde es vermißt. Lepehne hat es nur beim Icterus haemolyticus und bei perniziöser Anämie gefunden. Licht hat auf Anregung von Rosenthal in die Galle verschiedene Bakterien geimpft und konnte zeigen, daß die Kuppelung Taurin-Cholsäure so nicht gespalten wird, auch nicht von der Darmflora oder den Darmfermenten. Hingegen rufen die Fermente eine weitgehende Zerstörung des Cholsäurekomplexes hervor. In einem Fall von Ulc. duodeni und Diabetes konnte Stepp u. Nathan (Med. Klinik 1919) Erhöhung des Cholesteringehaltes feststellen. Die Eisenausscheidung zeigt, wie oben schon erwähnt, einen gewissen Parallelismus mit der des Bilirubins. Brugsch und Horsters sind der Ansicht, daß die Recklinghausensche Krankheit, also die Hämosiderose, mit dem Schwinden der Fixationsfähigkeit der Leber für das Eisen eng verknüpft ist. Diese Autoren fanden auch bei Obstipation oder Choledochusabbindung eine Mehrausscheidung des Eisens durch die Galle. Kunkel hat in der Blasengalle weniger Eisen gefunden als in der Lebergalle und folgert daraus, daß dort neben dem Wasser auch noch andere Resorptionen stattfinden. Nach ihnen sinkt der Eisengehalt der Galle nach völliger Ableitung nach außen nicht, hingegen kann man ein Herabsinken der Schwefelwerte, wahrscheinlich infolge der Retention zur Cystinbildung, auf $^1/_5$ der ursprünglichen Menge beobachten. Hämoglobin soll Stern[1]) bei Obduktionen von Vitien und Infektionskrankheiten in der Blasengalle gefunden haben, und Robicek[2]) konnte in drei Fällen (Ca. ves. fell., Cholecystitis typhosa, Cholelythiasis) in der Drainagegalle Hämatoporphyrin nachweisen. Eiweiß wird in der Galle bei Krankheitsprozessen angetroffen, bei welchen das Leberparenchym schnell einem destruktiven Prozesse anheimgefallen ist (Phosphorvergif-

[1]) Stern: Dissert. Königsberg 1885.
[2]) Robicek: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 94, S. 331. 1922.

tung, akute gelbe Leberatrophie, starke Hydrämie). Strisower hat es auch bei Malaria und Lues hepatis nachweisen können (Wien. Arch. f. klin. Med. III, 153. 1922). Nur ist der Nachweis des Eiweißes dadurch sehr erschwert, daß Trübungen bei der Ansäuerung oder nach Hinzufügung von Schwermetallsalzen oder beim Kochen auch von dem ausfallenden Mucin oder den Gallensäuren herrühren können. Düttmann[1]) fand normalerweise 11—14 mg Reststickstoff, bei Leberkrankheiten aber viel niedrigere Werte. Del-Baere konnte Neosalvarsanausscheidung in der Galle nachweisen (Zeitschr. f. exp. Med. Bd. 48, S. 411. 1926). Das Urobilin fehlt bei Gesunden in der Galle und die Urobilinocholie bei Leberkrankheiten hängt von der Resistenz der Erythrocyten ab (Ryss u. Lésnik, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 48, S. 411. 1926). Zur Rolle der Harnsäure kann man schwerlich Stellung nehmen, da Brugsch u. Rother[2]) sie als einen konstanten Bestandteil der Galle bezeichnete, was aber Harpuder[3]) auf das entschiedenste in Abrede stellt. Harpuder fand normalerweise ungefähr 43 mg, und nur bei Leberatrophie waren die Werte erhöht. Nach Nierenexstirpationen, Morbus Brightii und Cholera hat Gorup-Besanez[4]) auch Harnstoff in der Galle gefunden. Zucker hat Bondi niemals, Gorup-Besanez bei Diabetes und Lepehne nach Phloridzinvergiftung nachweisen können. Ob überhaupt, und wenn ja, in welcher Weise, den Fermenten in der Galle eine Rolle zugesprochen werden kann, das wissen wir nicht. Durch die Duodenalsondierung gewinnen wir sicherlich keine Anhaltspunkte dafür. Positiv kann man gewisse bakteriologische Befunde (Typhus) bei der Diagnosenstellung verwerten. Endlich werden die normalerweise prompt in der Galle ausgeschiedenen subcutan, intramuskulär oder intravenös verabreichten Farbstoffe bei Leberkrankheiten vom Normalen abweichend ausgeschieden [Chromocholoskopie von Rosenthal und Falkenhausen, Hamid[5]), Lepehne (Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 10), Kuriyama[6])]. Bondi[7]) glaubt, daß fettlösliche Farbstoffe in der Galle früher erscheinen als in dem Harn. Vielleicht dürften hier ähnliche Paarungen eine Rolle spielen wie bei der Ätherschwefelsäurebildung. Eppinger (Arch. f. exp. Pathol. 1897, S. 51) untersuchte die Galle bei einem Cystinuriker und konnte, speziell was die Taurinausscheidung betrifft, keine wesentliche Änderung gegenüber der Norm nachweisen.

4. Die Bedeutung der Gallenblase für die Gallensekretion.

Die Funktion der Gallenblase und des Gallengangsystemes interessiert uns an dieser Stelle aus zwei Gründen. Erstens bewirkt dieses System die Weiterbeförderung der Galle ins Duodenum (die Gallenblase retiniert sie eine Zeitlang, wodurch sie eingedickt wird), und zweitens kann man beim anatomischen oder funktionellen Wegfall der Gallenblase pathologische Erscheinungen beobachten, die vom Standpunkte des Klinikers ein gewisses Interesse verdienen. Die Muskulatur der Gallenblase und des Gangsystemes, die nach Heidenhain bis zu der Stelle zu verfolgen ist, wo das Cylinderepithel in das Plattenepithel der feineren Gallengänge übergeht, ist contractil und kann so ihren Inhalt in der Richtung des kleinsten Widerstandes weiter befördern. Diese Richtung ist im Momente

[1]) Düttmann: Klin. Wochenschr. 1923, S. 1587; Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. 129, S. 507. 1923.
[2]) Brugsch u. Rother: Klin. Wochenschr. Jg. 1, S. 1729. 1922.
[3]) Harpuder: Klin. Wochenschr. 1923, S. 1268.
[4]) Gorup-Bezanez: Lehrbuch d. phys. Chemie, 3. Aufl., S. 529.
[5]) Hamid: Klin. Wochschr. 1922, Nr. 47.
[6]) Kuriyama: Journ. of biol. chem. Bd. 27, S. 377. 1916.
[7]) Bondi: Arch. f. Verdauungsk. Bd. 19, S. 692. 1913.

der Kontraktion das Duodenum, infolge des von Meltzer[1]) aufgestellten Gesetzes des „law of contrary innervation"; Gallenblase und Oddische Ringmuskulatur werden nämlich konträr innerviert, Erschlaffung des ersteren bewirkt eine Kontraktion des letzteren und vice versa. Wenn daher durch den Nervus vagus, der nach Bainbrigde und Dale[2]) der motorische Nerv der Gallenblase ist, eine Erregung zur Gallenblase geht, so zieht sich diese zusammen, aber gleichzeitig öffnet sich der Oddiring, und so wird der Inhalt ins Duodenum gepreßt. Die Innervation dieser beiden Muskelgruppen ist scheinbar nicht nur simultan, sondern auch koordiniert, indem sie physiologischerweise unabhängig voneinander nicht erregt werden. Winkelstein[3]) hat an den an die Gallenblase angenähten zwei Metallplättchen röntgenologisch keine Bewegung feststellen können, nur bei der Inspiration, beim Anwachsen des interabdominellen Druckes und offener Papilla Vateri, hat er Gallenaustritt ins Duodenum beobachtet. Petoff[4]) beobachtete, daß der Gallenfluß nach jeder tiefen Inspiration intensiver wurde, die Oddische Muskulatur öffnete sich gleichzeitig. Da aber der durch die Bürkersche T-Rohr-Methode ermittelte, also nicht der pathologische Gallendruck, wie er mit der Steigröhrchenmethode gemessen wird, 60—90 mm hoch gefunden wurde und der Oddiring nach den übereinstimmenden Angaben der verschiedenen Autoren einen Druck von über 200—300 mm widerstehen kann, so können wir uns den Übertritt der Galle ins Duodenum ohne Erschlaffung des Oddimuskels kaum vorstellen. Doyon[5]) hat auch spontane Kontraktionen der Gallenblase beobachtet. Auf die innige, nervöse Korrelation zwischen den Bauchorganen weist eine röntgenologische Beobachtung Schmidts[6]), der in einem Gallensteinanfall den Tonus der ganzen Magen- und Darmwand feststellen konnte. Für den Gallenblasenmechanismus hat sich in letzter Zeit besonders Löhner (Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 211, S. 356. 1926) interessiert: durch die Kombination und das Zusammenspiel von zwei contractilen Reservoiren, Gallenblase und Hepato-entericus-Ampulle, wird erreicht, daß die Gallenentleerung den Charakter einer Ejaculation annimmt, daß die einzelne Ejaculation mit gleicher Kraft durch eine bestimmte Zeit andauert, und daß weitere Ejaculationen in kurzen Zwischenräumen erfolgen können. Die Hepatico-entericus-Ampulle besorgt als contractiles Hohlorgan durch ihre Zusammenziehung die ejaculationsartige Ausstoßung der Galle und füllt sich infolge des beträchtlichen Relaxationsvermögens ihrer elastisch-muskulösen Wand rasch wieder. Die Gallenblase hinwieder gibt durch ihre Kontraktionen, die den Charakter rhythmisch erhöhter Tonuswellen besitzen, Galle an die relaxierte Hepatico-entericus-Ampulle ab und vermehrt bzw. erhält so Sekretmenge, Inhaltsdruck und elastische Wandspannung daselbst auf gleicher Höhe. Stepp[7]) hat bei zwei Gallensteinkranken nach der Duodenalsondierung heftige Anfälle auftreten sehen. Die Kontraktion der Gallenblasen kann man auch künstlich mit verschiedenen Substanzen hervorrufen. So hat Lieb und Mac Worster gefunden, daß Atropin kontrahierend wirkt, hingegen auf Pilocarpin und Physostygmin eine Erschlaffung folgt. Die neueren Befunde von Westphal (Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 96, S. 52. 1923) sprechen auch in diesem Sinne, jedoch nimmt er einen in der Darmwand befindlichen vagotonischen und einen in der Papille befindlichen sympathicotonischen Teil des Oddi-

[1]) Melzer: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 9, S. 450.
[2]) Bainbrigde u. Dale: Journ. of physiol. Bd. 33, S. 138. 1908.
[3]) Winkelstein: Klin. Wochenschr. 1923, S. 406.
[4]) Petoff: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 43, S. 284. 1924.
[5]) Doyon: Arch. de physiol. 1893, S. 678 u. 710; 1894, S. 19.
[6]) Schmidt: Münch. med. Wochenschr. 1924, S. 1262.
[7]) Stepp: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 89, H. 5.

schen Ringes an. Schon Pawlow[1]) wußte, daß Albumosen auf die Schleimhaut des Duodenums gebracht, eine Erschlaffung der Muskulatur nach sich zieht. Das hat aber erst Stepp mit Hilfe des Witte-Peptons zu einem therapeutischen und diagnostischen Verfahren ausgearbeitet. Bringt man nämlich durch die Sonde 20—30 ccm einer 10proz. Witte-Peptonlösung auf die Schleimhaut des Duodenums, so kann binnen kürzester Zeit (1—2 Minuten) ein Dunkelwerden der Galle beobachtet werden. Lyon hat dasselbe Resultat bei der Applikation von 25proz. Magnesiumsulfatlösung gesehen. Diese Substanzen rufen scheinbar eine generelle Hypotonie der gesamten Magendarmwand hervor, denn derselbe Reflex ist auch vom Kolon oder Rectum aus in gleicher Weise auszulösen. Dunn und Connel[2]), Lyon[3]), Lepehne und mehrere andere haben denselben Reflex auch nach Gallenblasenexstirpation erhalten, so daß die Annahme Stepps[4]), daß es sich hier um reine Blasengalle handle, angezweifelt wurde. Wir wollen hier das heißumstrittene Gebiet dieser Diskussion nicht betreten, aber die Experimentalergebnisse Stepps haben einwandfrei seine Anschauung gerechtfertigt. Nach Witte-Pepton kann man an der freigelegten Gallenblase von dem unteren Pol beginnende, sich nach oben ringförmig und wellenartig fortpflanzende, peristaltische Bewegungen beobachten, wobei der Inhalt der Blase ausgepreßt wird. Die so erhaltene Blasengalle zeigt dieselbe chemische Zusammensetzung wie die mittels Punktion aus der Blase erhaltene. Sehr wichtig ist, daß bei einem Typhusbacillenwirt nach Witte-Pepton viel mehr Bac. Typhi nachweisbar waren als vorher; diese Bacillen können wohl kaum aus der Leber herstammen. Lepehne sah nämlich, daß nach Magnesiumsulfat oder Witte-Pepton auch die Farbstoffkonzentration in der Galle größer wird, wenn vorher z. B. Indigocarmin i.V. injiziert wurde, und so ist der Autor der Ansicht, daß diese Substanzen auch die Leber zu einer erhöhten Tätigkeit anspornen. Wenn man weiß, daß nach Gallenblasenexstirpation die Gallengänge sich erweitern und so die Rolle der Gallenblase als Reservoir übernehmen können, so können die positiven Befunde nach Gallenblasenexstirpation sofort verständlich werden. Pribram (Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 34) demonstrierte ad oculos den Peptonreflex am Operationstisch. Wenn nach der Injektion von Witte-Pepton oder Magnesiumsulfat ins Duodenum eine klare, dunkle Galle auftritt, so haben wir es mit einer gesunden Gallenblase zu tun. Wenn der Reflex nicht eintritt, so ist der Ausführungsgang entweder obstruiert, oder aber es besteht eine motorische Insuffizienz der Gallenblase und ihrer Ausführungsgänge. Jedenfalls sind wir durch diese Methode um ein wertvolles diagnostisches Hilfsmittel reicher geworden. Kalk und Schöndube[5]) haben in neuester Zeit den Pituitrinreflex beschrieben. Nach subcutaner Injektion von 1 ccm Hypophysenhinterlappenextrakt wird die aus der Duodenalsonde fließende Galle dunkler, und Autoren konnten auch eine gleichzeitige Kontraktion der Gallenblase beobachten. Bei schwieligen Entzündungen bleibt die Reaktion auf Grund der Angaben dieser Autoren negativ; nach Bollmann-Mann und de Page (zitiert nach Wilkis, Lancet 1926) soll die kranke Gallenblase ihr ganzes Konzentrierungsvermögen eingebüßt haben. Bei Ratten, die keine Gallenblase haben, ist die Lebergalle 9—10mal konzentrierter als bei Tieren mit Gallenblase. Diesen Angaben wurde in jüngster Zeit widersprochen, und zwar von Brugsch und Horsters (Arch. f. exp. Pathol. Bd. 118, S. 267. 1926);

[1]) Pawlow: Tätigkeit der Verdauungsdrüsen.
[2]) Dunn u. Connel: Journ. of Americ. med. assoc. Bd. 73, S. 980. 1919.
[3]) Lyon, Caën: Dissert. Paris 1910.
[4]) Stepp: Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 45; u. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 89, S. 313. 1920.
[5]) Kalk u. Schöndube: Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 47.

unter Anwendung einer sehr geschickten Versuchstechnik, die es gestattet, die Contractilität der Gallenblase getrennt von den ableitenden Gallenwegen zu studieren, unterscheiden sie zwischen Cholagogie (Mechanismus der Gallenaustreibung) und Cholerese (Lebersekretionsakt); das physiologische Cholagogum der Gallenblase soll nicht das Hypophysin sein, sondern das Secretin, das zugleich ein Choleretieum ist; das Secretin bildet sich bei der Verdauung durch den Eintritt sauren Chymus in das Duodenum. Der Vorgang der Blasenentleerung ist ein rhythmischer unter dem Einfluß der Secretins. Eine Sphincterwirkung ist an dem im Darm liegenden Abschnitt des Choledochus anzunehmen; die Bedeutung des Sphincters ist in einer Schutzwirkung zu suchen, die dazu dient, um den Eintritt von Darminhalt in den Choledochus zu verhüten; identisch zum Secretin wirkt Histamin; auch Cholin und Pilocarpin und Hormonal sind Cholagoga, abhängig in ihrem Erfolge aber immer von dem choleretischen Drucke. Hypophysin und Atropin sind nach diesen Autoren Anticholagoga. In einer weiteren Mitteilung beschäftigen sich dieselben Autoren mit der Frage der resorptiven Kraft der Gallenblase, worin sie ihre Hauptbedeutung erblicken; sobald die Galle in der Blase eine Konzentration von etwa 20% Trockensubstanz erreicht hat, stockt jede weitere Resorption. Die Gallenblase ist imstande, bei größerer Kapazität fast die gesamte Tagesmenge der Galle eingedickt zu fassen, bei kleinerer die halbe Tagesmenge; die extrahepatischen Gallengänge können nach Ausschaltung der Gallenblase dafür vikariierend eintreten. Die Reaktion soll auch nur im zweiten Stadium der Parenchymläsionen positiv werden, und zwar entweder allmählich oder mit einem momentanen Umschlag, je nach der Schwere der vorausgegangenen Erkrankung. Für eine eigene Beobachtung, wonach ein paradoxer Pituitrinreflex auf die Injektion auftrat, d. h. ein Heller- und Verdünnterwerden der Galle, konnten wir schwer eine Erklärung finden (Wasser oder Leber?).

Das zweite Problem ist das oft beobachtete Auftreten von pathologischen Erscheinungen bei Gallenblasenkrankheiten oder nach der Entfernung der Gallenblase. Dispeptische Störungen, Appetitlosigkeit sind ja häufige Erscheinungen bei Gallenblasenaffektionen. Da erhebt sich die Frage nach der physiologischen Rolle der Gallenblase, deren Funktion, wie wir sahen, auch die erweiterten Gallengänge übernehmen können. Nach Kehr[1]) hat die Gallenblase eher eine Bedeutung, im Organismus eine Rolle zu spielen. Beim Pferde oder bei Ratten finden wir überhaupt keine Gallenblase, und es sind Fälle von kongenitalem Fehlen der Gallenblase beschrieben worden. Nach Rost tritt bei Hunden nach Entfernung der Gallenblase keine Änderung der Magensaftzusammensetzung ein. Kehr und Rhode[2]) sahen bei Gallenblasenerkrankungen oft Magenulcera auftreten, und Rhode zieht sogar die Möglichkeit der therapeutischen Anwendung der Gallenblasenentfernung bei Magenulceris in Erwägung. Simon und Schlegel[3]) haben Pankreasaffektionen bei Cholecystitiden und Cholangitiden beobachtet. Möglich wäre, daß dabei beim schlaffen Tonus des Ductus Wirsungianus Galle ins Pankreas regurgitiert, was experimentell schwere Entzündungen provoziert. Nach der Entfernung der Gallenblase wurden von Stähelin[4]) in 6 Fällen, von Grauhan[5]) in 2 Fällen und von Laqua[6]) in einem Fall postoperative Anurien resp. Anurie beobachtet. Baccarani[7]) sah bei Cholangitiden sog.

[1]) Kehr: 20 Jahre Gallensteinchirurgie, 1910.
[2]) Rhode: Arch. f. Chir. Bd. 113 u. 115. 1921 u. Münch. med. Wochenschr. 1920 Nr. 6.
[3]) Simon u. Schlegel: Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. 128, S. 625. 1923.
[4]) Stähelin: Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. 123.
[5]) Grauhan: Zentralbl. f. Chir. 1922, S. 1777.
[6]) Laqua: Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. 129, S. 382. 1923.
[7]) Baccarani: Presse méd. 43. 1921.

Pseudodiarrhöen auftreten, was wahrscheinlich auf die gleichzeitige Pankreas- oder Leberparenchymschädigung zurückzuführen ist. Nach Cholecystektomie steigt das Blutcholesterin mächtig an, so daß viele der Blasenwand eine Rolle im Cholesterinstoffwechsel zuschreiben. Endlich die Frage der Hypochlorhydrie des Magensaftes. Es ist ja eine alte Erfahrung, daß Leberaffektionen, besonders die chronischen, mit einer Sub- bzw. Anacidität des Magensaftes einhergehen. Welche Erscheinung dabei das Primäre ist, ist schwer zu sagen. Häufig hat man aber die Anacidität erst nach einer Gallenblasenentfernung beobachtet, Dungschat[1]) z. B. in 73,9%, wobei es gleichgültig war, ob vorher ein Verschluß des Choledochus vorlag oder nicht. Hollweg[2]) konnte ebenfalls eine Störung der Magensekretion nach Cholecystektomie beobachten, ferner die Achlorhydrie bei Cholecystitiden. Gatswood[3]) fand nur bei 45% seiner Fälle und Boss[4]), der die Untersuchung vor und nach der Operation durchführte, hat gar keinen Unterschied beobachten können. Die Frage kann jedenfalls noch nicht als erledigt betrachtet werden, aber das eine ist sicher, daß die bisherigen Befunde den Internisten nicht abhalten werden, dort, wo es angezeigt ist, für die Entfernung der Gallenblase einzutreten. Eine Läsion der motorischen Funktion der Gallenblase spielt auch eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Gallensteine. Dieses Problem soll an anderer Stelle aufgerollt werden.

[1]) Dungschat: Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. 128, S. 605. 1923.
[2]) Hohlweg: Arch. f. klin. Med. Bd. 108, S. 255. 1912.
[3]) Gatswood: Journ. of the Americ. med. assoc. 1924, 24.
[4]) Boss: Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. 127, S. 163. 1922.

Physiologie und Pathologie der Ernährungs- und Verdauungsvorgänge im frühen Kindesalter[1]).

Von

A. Eckstein und E. Rominger

Düsseldorf. Kiel.

Mit 31 Abbildungen.

[1]) Bei der innigen Verknüpfung der Verdauung des Säuglings mit seinem Stoffwechsel wurde eine einheitliche Bearbeitung einer getrennten Darlegung vorgezogen. Es sind daher hier Dinge mitbehandelt, die mit dem gleichen Recht in anderen Abschnitten des Handbuches hätten untergebracht werden können. *Die Herausgeber.*

Zusammenfassende Darstellungen.

Aron: Biochemie des Wachstums. Jena 1913; u. Oppenheimers Handb. d. Biochem. Erg.-Bd. 1913. — Birk: Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. Im Kraus-Brugschen Handbuch. Berlin u. Wien. — Camerer: Stoffwechsel der Kinder. Tübingen 1876. — Czerny-Keller: Des Kindes Ernährung usw. Bd. I. 1905 u. 1923; Bd. II. 1917. Leipzig: Deuticke. — Escherich: Die Darmbakterien des Säuglings. Stuttgart 1886; Jahrb. d. Kinderheilk. Bd. 49. 1899; Bd. 52. 1900. — Finkelstein: Lehrb. der Säuglingskrankheiten, 3. Aufl. Berlin: Julius Springer 1923. — Funk: Vitamine, 3. Aufl. München: J. F. Bergmann 1924. — Gundobin: Besonderheiten des Kindesalters. Berlin: Allgemeine Verlagsanstalt 1912. — Heubner: Kinderheilkunde. Leipzig: J. A. Barth 1906. — Langsteinu. L. F. Meyer: Säuglingsernährung u. Säuglingsstoffwechsel. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1914. — Monti, A.: Das Wachstum des Kindes usw. Monogr. Wien 1898. — Pfaundler: In Döderleins Handb. d. Geburtsh. Wiesbaden 1915. — v. Reuss: Erkrankungen der Neugeborenen: Berlin: Julius Springer 1914. — Tobler: Ergebn. der inn. Med. u. Kinderheilk. Berlin: Julius Springer 1908. — Tobler-Bessau: Allg. pathologische Physiologie der Ernährung und des Stoffwechsels im Kindesalter. In Brüning-Schwalbes Handbuch. Wiesbaden 1924. — Vierordt: Physiologie des Kindesalters. In Gerhardts Handb. d. Kinderkrankheiten.

I. Physiologie des Stoffwechsels und der Ernährung im frühen Kindesalter.

A. Grundzüge des Stoffwechsels.

1. Die Besonderheiten des Gesamtstoffwechsels.

Bahrdt u. Edelstein: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 72, S. 43. 1900. — Benedict u. Talbot: Carnegie Inst. Publ. 1911, S. 203; 1914, S. 201. — Birk u. Edelstein: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 9, S. 510. 1910. — Grafe: Ergebn. d. Physiol. Bd. 21, Asher-Spiro S. 25ff. — Heubner: Berlin. klin. Wochenschr. 1899, S. 1; Zeitschr. f. phys. u. diätet. Therapie Bd. 5, S. 429. 1902; Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 72, S. 121. 1910. — Howland: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 74, S. 1. 1911. — Langstein: Ergebn. d. Physiol. Bd. 4, S. 851. 1905. — Lissauer: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 58, S. 392. 1903. — Magnus-Levy: Physiologie des Stoffwechsels. v. Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffwechsels. Berlin 1906. — Niemann: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 11, S. 32. 1913. — v. Pfaundler: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 14, S. 1. — Rubner: Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung. Leipzig u. Wien 1902; Arch. f. Hyg. Bd. 66, S. 81. 1908. — Rubner u. Heubner: Zeitschr. f. Biol. Bd. 36, S. 1. 1898; Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 1, S. 1. 1905. — Schlossmann, C. Oppenheimer u. Murschhauser: Biochem. Zeitschr. Bd. 14, S. 385. 1908. — Schlossmann u. Murschhauser: Biochem. Zeitschr. Bd. 18, S. 499. 1908; Bd. 26, S. 14. 1910. — Talbot, F. B.: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 27, S. 465. 1924.

Die Lebensvorgänge im frühen Kindesalter unterscheiden sich in zweierlei Hinsicht grundsätzlich von denen des Erwachsenen, nämlich *erstens durch ihre einzigartige Abhängigkeit vom Ablauf des Stoffwechsels und zweitens durch die Größe des Umsatzes im Gesamtstoffwechsel bezogen auf die Körpergewichtseinheit.*

Die Grundgesetze der Stoffwechselphysiologie haben selbstverständlich auch in dieser frühen Entwicklungsperiode, gleichgültig, ob wir die stoffliche oder energetische Betrachtungsweise wählen, Geltung, nur ist ihre Bedeutung eine verschiedene, da wir im Vergleich zum Erwachsenen dieselben Lebensvorgänge an einem lebhafter reagierenden und unter andersartigen Bedingungen stehenden Organismus ablaufen sehen.

Die Schwierigkeiten der Untersuchung des Stoffwechsels im frühen Kindesalter liegen darin, daß wir es mit einem sich fortwährend an Maß und Größe ändernden Organismus zu tun haben, bei dem *nicht einfach Stoffwechselgleichgewicht*, sondern an dessen Stelle *Ansatz* die Norm ist. Voraussetzung jeglicher Stoffwechselbetrachtung während dieses Lebensabschnittes ist also die Kenntnis des gesetzmäßigen Verlaufs des Wachstums.

Erleichtert wird dagegen unsere Aufgabe durch die Übersichtlichkeit der äußeren Lebensbedingungen des jungen Kindes und namentlich durch die Gleich-

artigkeit der stofflichen Zusammensetzung der Nahrung. Sie besteht ja während der ersten Lebensmonate hauptsächlich aus Milch, deren stoffliche Zusammensetzung sich, auch wenn es sich um Tiermilch handelt, nur innerhalb verhältnismäßig enger Grenzen ändert.

Gehen wir zunächst von dieser Annahme der gleichmäßigen Nahrungszusammensetzung aus, so muß uns in erster Linie die Frage nach der *wechselnden Größe der Nahrungsmenge in den verschiedenen Altersstufen* beschäftigen. Hierfür liefern uns die sorgfältigen Bestimmungen der Trinkmengen des gesunden Brustkindes sehr wichtige Anhaltspunkte.

Ein gesundes Brustkind trinkt durchschnittlich im 1. Lebensvierteljahr eine Frauenmilchmenge, die 150—200 g pro Kilogramm Körpergewicht ausmacht, oder eine Menge, die einem Fünftel seines Körpergewichts entspricht, im 2. Vierteljahr 150 g pro Kilogramm oder gleich einem Sechstel seines Körpergewichts, im 3. Lebensvierteljahr 130—140 g pro Kilogramm gleich einem Siebentel oder Achtel seines Körpergewichts.

Nach Heubners Vorschlag bezeichnet man das Verhältnis des täglichen Nahrungsbedarfs zum Körpergewicht als den *Energiequotienten*. Er beträgt, abgesehen von der Neugeborenenperiode für das erste Vierteljahr, beim gesunden Brustkind etwa 100—110 Calorien, für das zweite Vierteljahr 90 Calorien, für das dritte Vierteljahr 80 Calorien und für das vierte Vierteljahr 70 Calorien. Für eine Reihe von Kindern sind zu einwandfreiem Gedeihen erheblich höhere Caloriemengen notwendig. Vom Ende des ersten Lebensjahres ab sinkt der Calorienbedarf ab bis zu dem am Ende der Entwicklung gültigen Durchschnittswert der Norm für den vollkommen ruhenden, nüchternen Erwachsenen, den wir mit 24—25 Calorien pro Kilogramm ansetzen dürfen (Magnus-Levy, Zuntz, Benedict). Die allmähliche Abnahme des Umsatzes wurde von Sondén und Tigerstedt[1]) erst angenommen und von Magnus-Levy und Falk[2]) erstmalig erwiesen.

Der Vorteil dieser Art der Umsatzberechnung liegt darin, daß sie sich auf Beobachtungen an dem sich seine Nahrungsmenge unter natürlichen Bedingungen selbst bestimmenden Brustkind stützt.

Neben dieser biologisch-volumetrischen Umsatzberechnung wurde, wie beim Erwachsenen, durch die exakte Bestimmung des Brennwertes von Einfuhr und Ausfuhr, namentlich aber auch durch Untersuchung des respiratorischen Gaswechsels der Energieumsatz in den verschiedenen Entwicklungsstufen ermittelt. Rubner und Heubner haben sich bei ihren über mehrere Tage ausgedehnten Versuchen mit dem Pettenkofer-Voitschen Apparat mit Durchschnittswerten begnügt, da die Berücksichtigung der Muskelarbeit beim Säugling ihnen keine größere Genauigkeit der Ergebnisse erbrachte. Es wurden in den langfristigen Versuchen lediglich Fütterungspausen eingeschaltet. Dieselbe Methodik wandte Niemann an.

Tabelle nach Niemann[3]).

	Alter Wochen	Gewicht g	CO_2 in g pro Stunde und qm Oberfläche
Brustkinder:			
1. Brustkind J. von Rubner und Heubner . .	9	5000	13,5
2. „ F. „ Niemann	12	4060	15,5
3. „ C. „ Rubner und Heubner . .	22	9700	17,4
Flaschenkinder:			
4. Flaschenkind M. von Rubner und Heubner .	31	7600	17,3
5. „ Th. „ Niemann	40	6000	17,6
6. „ F. „ Niemann	15	4380	16,6

[1]) Sondén u. Tigerstedt: Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 6, S. 1. 1895.
[2]) Magnus-Levy u. Falk: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899, S. 314, Suppl.-Bd.
[3]) Niemann: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 11, S. 32. 1913; Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 74, S. 22ff. 1911.

Die Oberflächenberechnung erfolgte in allen diesen Fällen mit der Meehschen Konstante 11,9.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die CO_2-Ausscheidung eines gesunden Brustkindes, das einen normalen Wechsel zwischen Ruhe und Bewegung zeigt, im Durchschnitt täglich zwischen 13,5 und 17,4 g pro Stunde und Quadratmeter Oberfläche beträgt. Die Flaschenkinder neigen zu höherem Werte, was von den genannten Autoren auf die spezifisch dynamische Wirkung des Eiweißes, das ja bei Kuhmilchernährung in größerer Menge zugeführt wird, gedeutet wird.

Während in den angeführten Versuchen von der Annahme ausgegangen wird, daß die Muskelbewegung der untersuchten Säuglinge in einem annähernd gleichbleibenden Verhältnis zur Gesamtenergieproduktion steht, haben andere Autoren versucht, wie es beim Erwachsenen üblich geworden ist, den „Grundumsatz" und den Leistungszuwachs getrennt zu ermitteln. In ihren Versuchen bei Säuglingen haben gerade Rubner und Heubner festgestellt, daß lebhafte Bewegungen, Schreien usf. den Umsatz wesentlich — bis zu etwa 21% — erhöhen. Nach neueren Versuchen von Benedict und Talbot[1]), über die noch eingehender zu berichten ist, kann der Grundstoffwechsel beim Säugling um 30—40% innerhalb 24 Stunden durch Muskeltätigkeit gesteigert werden; bei 2 Säuglingen fanden sie sogar Steigerungen bis zu 70% und in einem Fall (Schreien!) bis zu 211%.

Gaswechseluntersuchungen bei völliger Muskelruhe und in Nüchternheit haben Schlossmann, C. Oppenheimer und Murschhauser und Howland angestellt.

Grundumsatz der Brustkinder nach Schlossmann (gekürzt).

	Alter Monate	Gewicht g	CO_2 in g pro Stunde und qm Oberfläche
Brustkinder:			
1. Brustkind S. von Schlossmann u. Murschhauser	$4^1/_2$	5790	13,78
2. „ Lübb. „ „ „ „	3	5000	12,33
3 „ Nies. „ „ „ „	6	5400	12,91
Flaschenkind:			
4. Flaschenkind Sim. von Schlossmann u. Murschhauser	6	5010	12,27

Die Grundumsatzwerte stehen mit den von Rubner, Heubner und Niemann gefundenen Tagesdurchschnittswerten durchaus im Einklang.

Rubner und Heubner haben für das gesunde Brustkind pro Quadratmeter Oberfläche einen Energieumsatz von 1080 Calorien im Durchschnitt errechnet. Schlossmann und seine Mitarbeiter kamen zu Werten von 1071—1077 Calorien im Mittel. Zum Vergleich sei erwähnt, daß der Grundumsatz des Erwachsenen mit 780—800 Calorien pro Quadratmeter angenommen wird [Zuntz[2]), Benedict], der Energieverbrauch des Erwachsenen bei geringer körperlicher Bewegung mit 1000—1200 Calorien pro Quadratmeter (Rubner).

Während nun der absolute Energieverbrauch mit der körperlichen Entwicklung ansteigt, sinkt der auf das Körpergewicht bezogene relative Umsatzwert ab. Rubner erklärt diese Verschiebung durch sein Oberflächengesetz. Wie aus den oben angeführten Zahlen hervorgeht, ist der Umsatz beim gesunden Säugling, abgesehen von der Neugeborenenperiode, ein recht gleichmäßiger in

[1]) S. außerdem Benedict-Jochin: Carnegie Inst. Publ. 1910, Nr. 136. — Benedict u. Talbot: Ebenda 1905, Nr. 233. — Benedict u. Harris: Ebenda 1919, Nr. 279.

[2]) Zuntz: Zuntz-Loewys Lehrb. d. Physiol. Leipzig 1920.

den verschiedenen Altersstufen, wenn man ihn auf die Oberfläche bezieht. Der Säugling hat nach RUBNER nur deshalb einen so viel größeren Energieverbrauch pro Kilogramm, weil er eine verhältnismäßig so viel größere Oberfläche hat.

Diese Lehre RUBNERS von der auch für den wachsenden Organismus im großen und ganzen gültigen Abhängigkeit des Grundumsatzes von der Oberfläche wurde neuerdings von BENEDICT und seinen Mitarbeitern angegriffen. Mit einer besonders ausgearbeiteten Methodik [TALBOT[1])] untersuchten sie im Gegensatz zur bisherigen in *kurzfristigen* Versuchen den respiratorischen Gaswechsel bei einer sehr großen Zahl von gesunden Kindern und stellten Mittelzahlen für den *Grundumsatz* in den verschiedenen Entwicklungsstufen auf.

Beim Neugeborenen beträgt der Grundumsatz durchschnittlich 42 Calorien pro Kilogramm Körpergewicht mit einer Schwankung von 10% nach oben und unten. Man kann die Wärmebildung bestimmen nach der Formel

$$\text{Gesamtcalorien} = L \cdot 12{,}65 \cdot 10{,}3 \sqrt[3]{w\, t_2},$$

wobei L = Länge; 12,65 = Konstante; $10{,}3 \sqrt[3]{w\, t_2}$ = LISSAUERschen Konstante ist. Entsprechende Kontrollen mit Messungen der Wärmeproduktion ergaben eine Genauigkeit bis zu 6%.

Weitere Untersuchungen der Gesamtwärmeproduktion zum Körpergewicht zeigten, *daß die Wärmeproduktion um so geringer ist, je kleiner das Kind, was der Ausdruck einer geringeren Stoffwechselintensität wäre.*

Diese Feststellung nun steht im Widerspruch zu den Untersuchungen RUBNERS, LANGSTEINS und der angeführten älteren Autoren. BENEDICT und TALBOT erklären das mit der andersartigen Methodik. Im übrigen sprechen die klinischen Erfahrungen bei Frühgeborenen, die häufig einen sehr niedrigen Grundumsatz trotz guten Gedeihens zeigen, für die Richtigkeit dieser Annahme. Wir halten es für sehr wahrscheinlich, daß dabei die beinahe „absolute Ruhe" derartiger Kinder ebenfalls den Grundumsatz nach dieser Richtung hin beeinflußt.

In weiteren Untersuchungen fanden diese Autoren auch einen charakteristischen Einfluß des Wachstums in der Weise, daß die gesamte Wärmeproduktion mit zunehmendem Alter und entsprechend anwachsendem Körpergewicht ansteigt. Besonders steil ist dieser Anstieg in dem durch seine Wachstumsintensität ausgezeichneten ersten Lebensjahr.

Bezogen auf die *Körperoberfläche* steigt die Wärmeproduktion im Laufe der ersten 18 Lebensmonate an, um dann langsam abzunehmen.

Wir möchten hier darauf hinweisen, daß die zum Teil über Jahre fortlaufenden Untersuchungen an ein und demselben Individuum Werte ergeben haben, die nicht ohne weiteres miteinander vergleichbar sind. Die Autoren verzichten nämlich während des Säuglingsalters, wie noch auszuführen sein wird, auf eine Bestimmung des eigentlichen Grundumsatzes, während sie beim älteren Kind damit rechnen. Es erscheint uns bemerkenswert, daß bei Knaben jenseits des ersten Lebensjahres das Verhältnis von Wärmeproduktion zu Körpergewicht ein sehr konstantes ist. BENEDICT und TALBOT konnten dafür eine Formel feststellen, die nach Kontrollbestimmungen die geringe Fehlerquote von nur $\pm$ 6,3% aufweist. Die Formel lautet

$$H = 66{,}4730 + 13{,}7516\, W + 5{,}0033 \cdot s - 6{,}7550 \cdot a,$$

wobei H = Gesamtwärmeproduktion in 24 Stunden, W = Gewicht in Kilogramm s = Länge in cm, a = Alter bedeutet. Für Mädchen, bei denen die Fettentwicklung erhebliche Schwankungen zeigt, gilt die Formel nicht.

[1]) TALBOT: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 27, S. 465. 1924.

Diese für die Physiologie und Pathologie gleich bedeutsamen, von den bisherigen Lehren abweichenden Feststellungen der amerikanischen Autoren bedürfen dringend der Überprüfung. Einstweilen wurde — ohne Nachkontrolle der Methodik — lediglich an Hand des mitgeteilten Tabellenmaterials von Erich Müller und seinen Schülern[1]) die Berechnungen Benedicts beanstandet. Erich Müller führt aus der Generaltabelle (800 Versuche) z. B. an, daß Kinder bei Unruhe einen niedrigeren Wert aufweisen als z. B. im Schlaf; weiterhin daß Versuchsperioden bei mäßiger Unruhe dieselben Werte liefern wie beim Schlaf u. a. m. Erich Müller kommt zu dem Ergebnis, daß die Lehre Rubners durch die Feststellungen Benedicts und Talbots keineswegs erschüttert ist und die Ansichten der letzteren der Kritik nicht standhalten. Es ist deshalb den langfristigen Versuchen mehr Bedeutung beizumessen.

Während bisher von der Wärmebilanz die Rede war, soll uns im folgenden die Frage nach den Besonderheiten des respiratorischen Quotienten beschäftigen.

Hier zeigen zwei Gruppen von gesunden Kindern Abweichungen von den Durchschnittswerten, nämlich einmal das Neugeborene und das Frühgeborene, und zweitens das Flaschenkind. Die Untersuchungen des respiratorischen Gaswechsels bei Neugeborenen von Birk und Edelstein ergeben für diese Lebensperiode niedrigere Werte als während der übrigen Entwicklungszeit. Birk und Edelstein berechneten die CO_2-Produktion pro Quadratmeter und Stunde bei ihrem 2—3 Tage alten Neugeborenen auf 9,95 (berechnet mit dem Meeh-Lissauer-Faktor 10,3), Benedict und Talbot beobachteten bei 105 Neugeborenen große Schwankungen. Sie finden Grundumsatz von 459—732 Calorien pro Quadratmeter Körperoberfläche im Durchschnitt 612 Calorien. Das Verhalten der respiratorischen Quotienten geht aus ihrer Tabelle der ersten 8 Lebenstage hervor.

Respiratorischer Quotient der ersten 8 Lebenstage nach Benedict und Talbot.

Durchschnitt bei 105 Säuglingen	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag	8. Tag
Körpergewicht in Kilogramm . .	3,48	3,41	3,32	3,34	3,43	3,51	3,54	3,84
Respiratorischer Quotient . . .	0,80	0,74	0,73	0,75	0,79	0,82	0,81	0,80

Das Absinken des respiratorischen Quotienten innerhalb der ersten 3 Lebenstage ist gleichzeitig mit der Körpergewichtsabnahme der Ausdruck des anfänglichen Fastens, während dem erst das eingelagerte Glykogen vollständig, dann aber auch ein Teil des Depotfettes verbrannt wird. Diese niedrigen Grundumsatzwerte von Benedict und Talbot stehen mit denen aller übrigen Autoren [Murrlin und Marsh[2])] neuerdings im Einklang. Vom 6. Lebenstage ab finden sich Werte, die denen des älteren Säuglings entsprechen. Je nach dem früheren oder späteren sog. „Einschießen" der Milch wird die Periode des Fastens kürzer oder länger dauern. Bei reichlichem Nahrungsangebot steigt der respiratorische Quotient schnell an bis zur Höhe des Durchschnittswertes des älteren Säuglings.

Unnatürlich ernährte Säuglinge zeigen nach den oben mitgeteilten Untersuchungen von Rubner und Heubner sowie von Niemann einen gesteigerten respiratorischen Gaswechsel. Als durchschnittlicher Wert kann eine CO_2-Produktion von 17—18 g pro Quadratmeter Körperoberfläche in der Stunde gelten (Niemann). Als Ursache wird die bei Tiermilch, namentlich bei Kuhmilchfütterung bestehende erhöhte Zufuhr von Eiweiß angenommen. Bei der Geringfügigkeit der Unterschiede der Werte bei den Brust- und Flaschenkindern und namentlich

[1]) Klein, E. Müller u. Steuber: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 70, S. 164. 1922.
[2]) Murrlin u. Marsh: Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 19, S. 431. 1922.

im Hinblick auf das kleine Versuchsmaterial erscheint diese Annahme noch nicht erwiesen.

Überblickt man die wesentlichsten Mitteilungen über den Gasstoffwechsel im Säuglingsalter, so ist man gewungen, zunächst einmal zu der Frage Stellung zu nehmen, ob die kurzfristigen Untersuchungen der amerikanischen Schule den früheren langfristigen überlegen sind. Nach Talbot kann man beim Säugling Perioden völliger Ruhe bei leerem Magen nicht erzielen. Durch die Muskelarbeit des unruhigen hungrigen Kindes wird aber mehr Wärme erzeugt als durch die Verdauungsarbeit eines ruhigen, womöglich schlafenden Kindes. Die Bestimmung eines Grundumsatzes wie beim Erwachsenen ist also nicht möglich, eine Anschauung, die allerdings aus anderen Gesichtspunkten heraus Niemann geäußert hat. Er hielt die Aufstellung des Grundumsatzes während dieser Entwicklungsperiode für nicht angängig, da der Säugling ständig für den Zuwachs Energie verbrauche. Bei den kurzfristigen Versuchen ist dieser Einwand nicht mehr stichhaltig.

Die kurzen Stoffwechselperioden von etwa 15 Minuten gewähren, wenn man sie in drei einander gleiche aufeinanderfolgende Beobachtungsperioden, also 5 Minuten, zerlegt, einen genügenden Anhaltspunkt für einen gleichmäßigen Ablauf des Stoffwechsels. Sie sind jedenfalls genauer als langfristige Versuche, bei denen wir in ihren Einzelperioden schon natürlicherweise große Schwankungen mit in den Kauf nehmen müssen. So zeigen Untersuchungen von Benedict und Talbot bei Messungen des 24stündigen Gasstoffwechsels eine prozentuale Zunahme von 20—30% über den Grundstoffwechsel hinaus. Die „*stimulierende*“ Wirkung der Nahrung wird übrigens von Benedict und Talbot selbst auf 8—15% über den Grundstoffwechsel veranschlagt. Nach eigenen Erfahrungen ist sie sogar gelegentlich noch größer.

Wir konnten uns selbst von der allerdings auch nur bedingten Zuverlässigkeit der kurzfristigen Versuche mit der Kestnerschen Modifikation des Benedictschen Verfahrens überzeugen. Nach alledem können die mit der langfristigen Methode gewonnenen Ergebnisse der Gaswechselversuche im frühen Kindesalter nur beschränkte Geltung beanspruchen. Doch ist ein abschließendes Urteil über die Zuverlässigkeit der kurzfristigen Versuche namentlich auch nach den Ausführungen E. Müllers[1]) heute noch nicht zu fällen.

Gewissermaßen eine Variante der kalorischen Berechnungsmethode stellt die Ermittlung des Nahrungsbedarfs nach v. Pirquet dar.

v. Pirquet[2]) mißt die Sitzhöhe, d. h. den Abstand der Scheitelhöhe zur Sitzfläche. Diese Zahl setzt er nun in Beziehung zum Körpergewicht. Die Sitzhöhe, in cm gemessen, zur 3. Potenz erhoben, ist gleich dem 10fachen Körpergewicht in g, also

$$Si^3 = 10\ \text{Gew}$$

oder

$$Si^2 = \left(\sqrt[3]{10\ \text{Gew}}\right)^2.$$

Nach v. Pirquets Berechnungen entspricht die Länge des Darmes etwa der zehnfachen Sitzhöhe. Seine Breite kommt etwa dem zehnten Teil der Sitzhöhe gleich. Somit ist das Quadrat der Sitzhöhe ein Wert, der der Größe der resorbierenden Darmfläche entspricht. Der tägliche Nahrungsbedarf wird im Maximum mit der Zahl Si^2 (= „Siqua“) angegeben, die Hälfte ist nach v. Pirquet das Nahrungsmengenoptimum bei Erwachsenen, bei Kindern mehr als die Hälfte bis zwei Drittel des Maximums.

[1]) Müller, E.: Diskussionsbemerkung zum Vortrag Eckstein auf dem Kongreß der Ges. f. Kinderheilk. Karlsbad 1925.

[2]) v. Pirquet: System der Ernährung. Berlin 1920; Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 14. 1917.

Als Einheit für den Energiegehalt der Nahrung wird der Caloriengehalt von 1 g Kuhmilch eingeführt, den v. Pirquet *Nem* nennt. Sämtliche in Betracht kommenden Nahrungsmittel werden nun in ihrem Nemwert gerechnet. Nach der obigen Formel wird nun das Optimum der Nahrungsmenge aus der Hälfte der Zahl : Sitzhöhe im Quadrat ermittelt und im Nem ausgerechnet. Diesen Nembetrag erhält nun das Kind in verschiedenen Nahrungsmitteln pro Tag als Nahrung. v. Pirquet und seine Mitarbeiter haben die Vorzüge dieses Ernährungssystems immer wieder hervorgehoben. Sie liegen namentlich in seiner Wirtschaftlichkeit, während ihm für die Förderung der Theorie des Umsatzes im Kindesalter keine besondere Bedeutung zukommt. Letzten Endes handelt es sich um eine Calorienberechnung auf Länge und Gewicht, wobei der neue Begriff der Sitzhöhe als brauchbare Konstante eingeführt wird.

Das v. Pirquetsche Ernährungssystem hat keinen Eingang in die praktische Kinderheilkunde, wenigstens in Deutschland, gefunden. Hier wird der Nahrungsbedarf des Säuglings nach der biologisch-volumetrischen Methode unter Zugrundelegung des Heubnerschen Energiequotienten berechnet. Für das Brustkind des ersten Vierteljahres werden 100 Calorien, für das Flaschenkind 10—20% mehr, also rund 120 Calorien pro Kilogramm Körpergewicht berechnet. Die Gesamtmenge V einer Nahrung vom Caloriengehalt $= c$ im Liter für ein m kg schweres Kind beträgt demnach für ein Brustkind pro Tag

$$V = 100 \cdot \frac{m}{c},$$

für ein Flaschenkind

$$V = 120 \cdot \frac{m}{c}.$$

Bei allen diesen Berechnungen des Energiequotienten, die bei in der Anstalt beobachteten Säuglingen etwa 2—3 mal in der Woche angestellt werden, muß berücksichtigt werden, daß die aus den Stoffwechselversuchen gewonnenen Grundzahlen, wie alle Untersucher eindringlich hervorheben, nur grobe Durchschnittswerte bedeuten. Bei der Erörterung der Ernährung des gesunden und kranken Kindes gehen wir auf die Art und Weise der praktischen Handhabung der Nahrungsbedarfszahlen noch ein. Aus allen angeführten Stoffwechseluntersuchungen geht die Tatsache unbestritten hervor, daß der Energieumsatz des jungen Kindes im Vergleich zum Erwachsenen besonders groß ist.

Wie wir sahen, ist die uneingeschränkte Gültigkeit des Rubnerschen Oberflächengesetzes, das zur Erklärung für die Größe des Kraftwechsels der Säuglinge herangezogen wurde, nicht überzeugend erwiesen worden. So wurde seine Gültigkeit außer von den amerikanischen Autoren schon früher von v. Hoesslin[1]) und neuerdings von Kassowitz[2]), Dreyer[3]) und v. Pfaundler angegriffen. Von Kassowitz wird darauf hingewiesen, daß jedenfalls bei den kleinen und großen Kaltblütern ein gleiches Verhältnis des Kraftwechsels besteht. v. Pfaundler kommt auf Grund seiner Untersuchungen zu der Feststellung, daß der Begriff „Oberfläche" überhaupt keine genaue Maßgröße im Gegensatz zur Länge und Gewicht sein kann. Weiterhin weist er den Fehler in der Berechnung mit der Meehschen Konstanten nach und wirft die Frage auf, warum, wenn tatsächlich der Wärmeverlust die Wärmebildung steuert, die innere Oberfläche z. B. der Lungen nicht mit in die Berechnung einbezogen wird. Immerhin hat sich gezeigt, daß für den Erwachsenen von 20—25 Jahren rein praktisch von allen

[1]) v. Hoesslin: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1888, S. 339.
[2]) Kassowitz: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 67, S. 551. 1908.
[3]) Dreyer, Ray u. Walter: Proc. of the roy. soc. Bd. 86. S. 56. 1912.

Einheiten, auf die die Wärmeproduktion des großen Warmblüterorganismus bei Ruhe und bei Nüchternheit bezogen werden kann, diejenige auf die Körperoberfläche die am besten übereinstimmenden Resultate ergibt (Grafe). Wenn auch der Oberfläche auf die Höhe des Umsatzes ein sehr wichtiger Einfluß zukommt, so erscheint es nach den vorausgegangenen Erwägungen aussichtsreich, im Kindesalter nunmehr auch den übrigen Faktoren besondere Beachtung zu schenken. Der wichtigste dieser letzteren scheint ja gerade im Lebensalter des Organismus begründet zu sein.

Schon ältere Untersuchungen haben ergeben, daß der Grundumsatz von jungen Individuen auch dann noch den von Erwachsenen übertrifft, wenn das Verhältnis von Oberfläche zu Masse nur noch um ein Geringes ungünstiger ist. Wieweit dabei Einflüsse innersekretorischer Art im Pubertätsalter eine Rolle spielen, ist nicht zu entscheiden (Magnus-Levy). Wichtig ist jedenfalls die Feststellung, daß selbständige jugendliche Zellen einen größeren respiratorischen Stoffwechsel besitzen [Warburg[1]), Grafe[2]), Morawitz[3])]. Weiter sehen wir auch z. B. in der Wasserbilanz beim jungen Kind den Zustrom und Abstrom schneller vor sich gehen als beim Erwachsenen [Rominger[4])], ein Ausdruck dafür, daß die Gesamtstoffwechselvorgänge lebhafter sind. Das alles spricht dafür, daß die Intensität und Lebhaftigkeit der Stoffwechselvorgänge eine spezifische Eigenschaft jugendlicher Gewebe an sich ist, die auf die Höhe des Umsatzes zweifellos von Einfluß ist. Hierin scheint uns die Erklärung für die Höhe des Gesamtumsatzes im frühen Kindesalter zu liegen.

Zuletzt sei noch auf die Beobachtungen von Krehl und Soetbeer[5]) hingewiesen, daß das Protoplasma verschiedener Arten und Individuen in der Tierreihe einen verschieden großen Umsatz verlangt. Damit in Einklang stehen die klinischen Erfahrungen, die immer wieder eindrucksvoll zeigen, daß der Nahrungsbedarf ein von Kind zu Kind wechselnder ist.

Zusammenfassend läßt *sich also sagen, daß der Gesamtstoffwechsel beim jungen Kind sehr viel größer und lebhafter ist als beim Erwachsenen, und daß die Größe des Umsatzes abhängt in erster Linie von der Altersstufe, von Körpergewicht und Länge, von der Körperoberfläche, von der Ernährung, von der physikalischen Beschaffenheit der Umgebung und schließlich von der persönlichen Eigenart des Individuums.*

2. Körperaufbau des jungen Kindes.

v. Bezold: Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd. 7, S. 487. 1857; Bd. 9, S. 240. 1858. — Bischoff: Zeitschr. f. rat. Med. Bd. 20, S. 75. 1863. — Brubacher: Zeitschr. f. Biol. Bd. 27, S. 517. 1891. — Camerer jun. u. Söldner: Zeitschr. f. Biol. Bd. 39, S. 173. 1900; Bd. 40, S. 529; Bd. 43, S. 1; Bd. 44, S. 61. — Fehling: Arch. f. Gynäkol. Bd. 11, S. 523. 1877; Zeitschr. f. Biol. Bd. 39, S. 175. 1900. — Gerhartz: Biochem. Zeitschr. Bd. 12, S. 97. 1908. — Hugouneng: Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 1, S. 703. 1899; Bd. 2. 1900; zitiert nach Czerny-Keller. — Klose: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 80, S. 154. 1914. — Langstein-Edelstein: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 15, S. 49. 1916. — de Lange: Zeitschr. f. Biol. Bd. 40, S. 526. 1900. — Weigert: Jahrb. d. Kinderheilk. Bd. 61, S. 178. 1905.

a) Chemische Zusammensetzung des Körpers.

Während beim Erwachsenen abgesehen vom Körperfett der Gehalt der übrigen, den Organismus aufbauenden Materialien, nämlich des Wassers und

[1]) Warburg: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 59, S. 117. 1909.
[2]) Grafe: Arch. f. klin. Med. Bd. 102, S. 406. 1911.
[3]) Morawitz: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 60, S. 298. 1909.
[4]) Rominger: Münch. med. Wochenschr. 1924, S. 93.
[5]) v. Krehl u. Soetbeer: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 77, S. 611.

der Trockensubstanz, namentlich der Mineralien, nur in engen Grenzen schwankt, ändert sich beim jungen wachsenden Organismus seine chemische Zusammensetzung in den verschiedenen Stufen seiner Entwicklung. Entsprechend der großen Wachstumsgeschwindigkeit sehen wir von der ersten Keimanlage an durch die gruppenweise erfolgende Einlagerung der verschiedenen Baumaterialien während des Fetallebens sich die Körperbeschaffenheit bis zum Zeitpunkt der Geburt sehr schnell ändern; von da ab erfährt die chemische Zusammensetzung des ausgetragenen Kindes nur noch langsame qualitative Änderungen. Dabei ist das Bestreben, beim jungen Kind das „chemische Skelett" (v. Bezold) intakt zu erhalten, schon deutlich ausgeprägt. Vor der endgültigen Konsolidierung des „chemischen Skeletts" ist die Abhängigkeit von der qualitativen Zusammensetzung der Nahrung noch sehr groß, jedenfalls größer als in jedem anderen Lebensalter, ein Umstand, der die Häufigkeit der Stoffwechselstörungen des jungen Kindes verständlich macht.

Analysen des Gesamtkörpers menschlicher Feten und Frühgeburten verdanken wir v. Bezold, Fehling, Brubacher, Hugounenq, Michel und Langstein-Edelstein. Die wesentlichen Ergebnisse dieser Untersuchungen lassen sich an Hand des folgenden Auszugs aus der Tabelle Fehlings aufzeigen.

Gekürzte Tabelle der Analysen menschlicher Feten nach Fehling.

Nr.	Länge	Geschlecht	Alter	Absolutes Gewicht		Gesamtgewicht			
				frisch	trocken	Wasser	Asche	Fett	Eiweißkörper
	cm			g	g	%	%	%	%
1	2,5	weibl.	6. Woche	0,975	0,24	97,54	0,001	—	—
2	12	männl.	4. Monat	36,5	3,0	91,79	0,98	0,57	4,87
4	18,5	männl.	5. „	95,5	8,9	90,7	1,4	0,48	5,9
6	19	weibl.	5. „	156,8	14,6	90,7	1,43	0,54	6
11	26	männl.	6. „	361,8	39,1	89,2	1,94	0,72	6,67
14	34,5	weibl.	7. „	910	159	82,6	2,94	3,47	11,8
17	35	männl.	7. „	1117	170,71	84,8	2,54	2,36	9,1
18	38	männl.	8. „	928	159,5	82,9	2,82	2,44	10,4
20	44	männl.	9. „	1760,6	455,1	74,7	3,3	8,7	12,6
21	45	männl.	9. „	1495,7	391,2	73,9	2,11	5,11	17,8

Danach besteht der Körper des Fetus im Anfang seiner Entwicklung noch zu 97% aus Wasser, während das reife Neugeborene nur noch etwa 73% enthält. Diese allmähliche Austrocknung wurde auch bei Tierembryonen, und zwar bei Mäusen von J. Bezold, bei Kaninchen von Schkarin[1]), bei Hunden und Katzen von Gerhartz, Thomas[2]) und Eckert[3]) und bei Kalbsembryonen von Jakubowitsch[4]) festgestellt. Nehmen wir den Wassergehalt des Körpers des gesunden Erwachsenen etwa mit 58% an, so sehen wir, daß am Ende der intrauterinen Entwicklung der Austrocknungsprozeß noch nicht abgeschlossen ist. Hand in Hand mit diesem großen Wasserreichtum des fetalen Gewebes geht ein mächtiger Stoffumsatz, dessen Umfang aus den Zahlen des Längen- und Massenzuwachses hervorgeht. Im intrauterinen Leben beträgt z. B. im 4. Monat die relative Gewichtszunahme, auf 100 g Körpergewicht berechnet, 17,8 g täglich gegenüber einer solchen von etwa 0,8 g am Ende des ersten Lebensmonats. In 5 Tagen verdoppelt der Fetus von 4 Monaten sein Gewicht, während im extrauterinen

[1]) Schkarin: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 9, S. 65. 1910/11.
[2]) Thomas: Arch. f. Physiol. Bd. 9. 1911.
[3]) Eckert: Angeborene Diathesen. Berlin 1913.
[4]) Jakubowitsch: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 14, S. 355.

Leben zur Verdopplung des Geburtsgewichtes etwa 150 Tage, am Ende des 1. Lebensjahres zur abermaligen Verdopplung rund 6 Jahre gebraucht werden. Während der Fetalentwicklung werden entsprechend der Wasserverarmung immer mehr feste Bestandteile eingelagert, und zwar in der ersten Hälfte hauptsächlich Eiweißkörper, in der zweiten die Fette. Der Gehalt an Mineralien steigt gleichmäßig an. Der verhältnismäßig hohe Natriumgehalt sinkt dabei gegen Ende des Fetallebens ab, während der Kalkbestand ansteigt. Dieses gegenläufige Verhalten der Natrium- und Kalksalze wie die ständige Erhöhung der Gesamtasche ist im wesentlichen durch den allmählich sich vollziehenden Knochenaufbau bedingt.

Von größter Wichtigkeit für die Physiologie und Pathologie des wachsenden Organismus ist naturgemäß die Kenntnis der Körperzusammensetzung am Ende des Fetallebens, also zu dem Zeitpunkt, an dem das Eigenleben beginnt. Wir besitzen eine Reihe von Angaben über Analysen des Neugeborenen, die allerdings, da sie nicht mit ein und derselben Methode gewonnen werden, nicht ohne weiteres miteinander verglichen werden können. Die Untersuchungen, die sich auf das größte Material stützen, stammen von Camerer und Söldner. Die Mittelwerte aus diesen Untersuchungen sind folgende:

Tabelle der Analysen von ausgetragenen Neugeborenen nach Camerer und Söldner.
(Mittelwerte.)

	Gewicht	Wasser	Trockensubstanz	Fett	Asche	Eiweiß und Leim	Extraktstoff	C	H	N	O
	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
Der Gesamtkörper enthält	2821	2026	795	348	75	330	42	449,6	67,15	55,8	—
100 g Körpersubstanz enthalten .		71,8	28,2	12,3	2,70	11,7	1,5	15,9	2,38	1,89	5,36
(Beim Erwachsenen nach Volkmann)		(58—65)		(3—8)	(5—9)	(16)					
100 g Trockensubstanz enthalten .				23,8	9,4	41,5	5,3	56,5	8,44	7,2	18,64

Verglichen mit dem Erwachsenenorganismus, für den wir mangels neuerer Untersuchungen die Zahlen von Volkmann heranziehen müssen (sie sind in Klammern in der Tabelle eingefügt), ist der Körper des Neugeborenen reicher an Wasser und Fett, ärmer dagegen an Eiweißkörpern und Mineralien. Der Fettbestand ist nun schon bei gesunden Kindern je nach der Rassenzugehörigkeit und der anlagemäßigen Eigenart ein durchaus wechselnder, und es ist deshalb wertvoller, die Werte der fettfreien Trockensubstanz miteinander zu vergleichen. Derartige Untersuchungen werden uns bei der Erörterung der Pathologie noch begegnen. Trotz der durch die Einbeziehung des Fettes verursachten Fehler ergibt sich aber bei Umrechnung auf fettfreie Körpermasse ein hoher Wassergehalt von ca. 92% im 4. Fetalmonat, der während des Fetallebens bis auf etwa 82% herabgeht. Die Tatsache des großen Wasserreichtums des Körpers des jungen wachsenden Organismus geht aus allen diesen Untersuchungen einwandfrei hervor. Auf die Besonderheiten des Wasserhaushaltes dieser Altersstufe kommen wir im folgenden noch zu sprechen.

Besonderes Interesse beansprucht die *Zusammensetzung der Asche des Neugeborenenkörpers.* Derartige Analysen wurden von Söldner, Hugouneng, Michel, C. de Lange, Klose u. a. aufgestellt.

In 100 Teilen Asche wurden festgestellt:

K_2O	Na_2O	CaO	MgO	Al_2O_3	Fe_2O_3	Mn_3O_4	P_2O_5	SO_3	Cl	SiO_2	CO_2	
Beim Neugeborenen:												
7,06	7,67	38,08	1,43	0,11	0,83	0,03	37,66	2,02	6,61	0,06	0,53	(Söldner)
6,20	8,12	40,48	1,51	—	0,39	—	35,28	1,50	4,26	—	1,89	(Hugouneng)
—	—	41,39	1,20	—	—	—	38,02	—	5,73	—	—	(Michel)
6,54	8,80	38,89	1,37		1,69		37,61		6,36			(de Lange)
In der Frauenmilch:												
32,4	13,1	13,9	1,9	—	0,07	—	11,4	3,3	21,7	—	—	(Söldner)

Wir wissen, daß die Einlagerung der Mineralien namentlich in den letzten Monaten des Fetallebens stattfindet, und in der Tat haben Analysen von Langstein und Edelstein an Frühgeborenen deutlich den Mangel an Aschenbestandteilen solcher unreifer Kinder erwiesen. Nach Untersuchungen von Birk steigt der Gesamtaschengehalt des Fetus von 16,8 g im 6. Monat auf 112 g am Ende der Schwangerschaft, der Kalkgehalt von 5,7 auf 46,5 g, der Phosphorsäuregehalt von 5,5 auf 42,7 g, der Eisengehalt von 12 auf 42,7 mg.

Nach den Tieruntersuchungen von Bunge[1]) wird im Körper des neugeborenen Tieres ein Eisenvorrat aufgespeichert, der dazu bestimmt ist, während der Säugeperiode den Mangel an Eisen bei der eisenarmen Milchnahrung auszugleichen. Die Milchasche soll im übrigen mit der Körperasche bei neugeborenen Tieren übereinstimmen. Die eingehenden Untersuchungen dieser Verhältnisse beim menschlichen Neugeborenen haben, wie z. B. die oben zum Vergleich angeführten Zahlen Söldners für die Frauenmilch zeigen, die Annahme nicht bestätigen können. Auch hat sich ein Eisenvorrat in der Leber des Neugeborenen nicht mit Sicherheit nachweisen lassen [Philippson[2])]. Überlegt man sich aber, zu welchem Grad von Minderwertigkeit der oft nur um ein Geringes geschmälerte Mineralbestand beim Frühgeborenen führt, so muß man sich der Vorstellung Czernys[3]) anschließen, daß geringfügige Mängel in der Einlagerung von Salzen möglicherweise Ursache abwegiger Entwicklung sein können (vgl. Abschnitt „Konstitution und Stoffwechsel").

Allerdings haben sich faßbare Unterschiede in der Aschenzusammensetzung einstweilen nur bei unreifen Kindern ergeben, und auch alle Versuche, die chemische Zusammensetzung des Neugeborenen willkürlich zu ändern, sind fehlgeschlagen. Hierher gehören die Versuche Prochowniks[4]) durch knappe Ernährung der Schwangeren ein kleines Kind zu erzielen, ein Experiment, das der Krieg in Deutschland im großen angestellt hat. Auch die Tierversuche von Reeb, Zuntz und Dibbelt[5]), durch qualitative Unterernährung der graviden Tiere den Körperaufbau der Jungen zu ändern, sind nicht geglückt. Die Angaben Fetzers[6]) über Eisenarmut der Jungen seiner eisenfrei ernährten Muttertiere bilden die einzige Ausnahme. Wir dürfen also annehmen, daß, falls die Fetalentwicklung nicht vorzeitig unterbrochen wird, der Körperaufbau sich auf Kosten der Mutter nach einem durch die Rasse und persönliche Eigenart bestimmten Anlageplan fortsetzt, bis ein chemisches Mischungsverhältnis erreicht ist, das, soweit wir es mit unseren Methoden heute analysieren können, für die ausgetragenen Neu-

[1]) Bunge: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 16, S. 173. 1892; Bd. 17, S. 63. 1893.
[2]) Philippson: Inaug.-Dissert. Breslau 1904.
[3]) Czerny: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 6, S. 1. 1907/08.
[4]) Prochownik: Therap. Monatshefte Bd. 15, S. 387. 1901.
[5]) Dibbelt: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 9, S. 395. 1905.
[6]) Fetzer: Verhandl. üb. inn. Med. 1909, S. 423.

geborenen normiert ist. Es ist bemerkenswert, daß, wie namentlich aus den Untersuchungen Arons hervorgeht, die Körperzusammensetzung bei jungen neugeborenen Tieren im extrauterinen Leben noch Veränderungen erfährt, die beim menschlichen Neugeborenen schon im wesentlichen abgeschlossen sind. Wie oben schon erwähnt wurde, tritt auch bei den Feten von Hund und Katze die „physiologische Austrocknung" ein, der Gesamtwassergehalt wird dann im extrauterinen Leben noch um etwa 20% weiter vermindert. Die Fettanlage, die beim Menschen hauptsächlich in den letzten Wochen des Fetallebens vervollständigt wird, entwickelt sich bei den neugeborenen Säugetieren erst *nach* der Geburt in rascher Weise.

Die Ausstattung des ausgetragenen Neugeborenen mit den Mineralien ist, soweit unsere heutigen Methoden einen Einblick erlauben, eine schlechthin vollkommene.

b) Längenwachstum, Massenwachstum, Organwachstum.

Camerer sen.: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 36, S. 249. 1893; Bd. 53, S. 381. 1901. — Friedenthal: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 8 u. 9. 1912. — Heusen: Hermanns Handb. d. Physiol.: Das Wachstum. Leipzig 1881. — v. Lange: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 57, S. 261. 1903. — v. Pfaundler: Münch. med. Wochenschr. Bd. 29, S. 31. 1907. — Quetelet: Sur l'homme et le developpement physique etc. Übers. v. Rieder. Paris 1835. — Schloss, E.: Pathologie des Wachstums im Säuglingsalter. Berlin 1911. — Schmid-Monnard: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 38. 1895.

Für die Physiologie und Pathologie der Ernährung sind aus dem großen Forschungsgebiet des Wachstums einige Tatsachen von Bedeutung, die hier kurz erwähnt werden sollen.

Das *Längenwachstum* unterliegt wie das Wachstum überhaupt den mannigfachsten Einflüssen, von denen einerseits der erbüberkommene Wachstumstrieb und andererseits die Ernährung beim organgesunden Kind im frühen Lebensalter bestimmend sind. Da der Fetus sich unter normalen Bedingungen bei optimaler Ernährungslage entwickelt, kommt hier der Wachstumstrieb rein zur Geltung. Ähnliches gilt im extrauterinen Leben nur für das Brustkind, allerdings mit der Einschränkung, daß die Ernährung der stillenden Mutter eine vollständige sein muß. Besitzen wir doch wenigstens aus dem Tierexperiment Beobachtungen, die erwiesen haben, daß unvollständige vitaminarme Fütterung der säugenden Muttertiere zu Ernährungsstörungen der Jungen, insbesondere zu Störungen des Mineralstoffwechsels führt [Abderhalden[1]), Eckstein und v. Szily[2])], die Wachstumshemmungen im Gefolge haben. Der unnatürlich ernährte Säugling zeigt in seinem Längenwachstum häufig Abweichungen von der Norm des Brustkindes, die bei sonst gleichen Bedingungen nur auf Ernährungseinflüsse zurückzuführen sind. Auch hier spielt die Wachstumshemmung durch Störungen des Mineralstoffwechsels, z. B. durch rachitische Erkrankung, eine wichtige Rolle.

Über das Längenwachstum von Brustkindern besitzen wir Angaben von Camerer, Schmid-Monnard, Lange usw.

Nach Camerer, der sich auf das größte Material stützt, beträgt die Zunahme der Körperlänge im ersten Lebensvierteljahr im Durchschnitt 9 cm, im zweiten 8 cm und dritten und vierten je etwa 3,5 cm. Die Längenzunahme während des ersten Jahres ist mit 22—24 cm anzunehmen. Lange errechnet als absolute Längenmaße die folgenden: Länge bei der Geburt 49 cm, am Ende des ersten Monats 55,2 cm, des dritten 61 cm, des sechsten 66,2 cm, des neunten 69,9 cm, —

[1]) Abderhalden: Pflügers Archiv 1919, S. 175; 1922, S. 193.

[2]) Eckstein u. v. Szily: Klin. Wochenschr. 1924. — Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. 71. 1923.

des zwölften 73 cm. Jenseits des ersten Lebensjahres sinkt das relative jährliche Wachstum anfangs rasch ab, später langsam; es beträgt im 2. Lebensjahr nur noch 10 cm. Vom 6. bis zum 14. Jahr beträgt es nach Quetelet durchschnittlich etwa 5,5 cm. In der Periode der Geschlechtsreife erfährt das Längenwachstum eine Beschleunigung, die bei Mädchen früher auftritt als bei Knaben. Die Mädchen überholen also die Knaben im Wuchse, bleiben aber dann endgültig zurück. Diese Unterschiede des Geschlechts machen sich während des 1. Lebensjahres nur wenig geltend, wennschon die Knaben im allgemeinen eine größere Länge aufweisen. Der Unterschied beträgt beim Neugeborenen etwa $^1/_{50}$, im Kleinkindesalter nur noch etwa $^1/_{100}$, bis dann der endgültige Längenunterschied von etwa $^1/_{15}$ erreicht und beibehalten wird. Nehmen wir die bei der chemischen Zusammensetzung des Fetus erwähnten Zahlen Camerers über die Länge der untersuchten Embryonen mit hinzu, so geht aus diesen wenigen Daten folgendes hervor: Das Längenwachstum ist am größten während des Fetallebens und somit auch bei Frühgeborenen, die einwandfrei gedeihen [Pfaundler, Reiche[1]), Yllpö[2]), Friedenthal[3])]. Der Neugeborene ist etwa $3^1/_3$—$3^1/_2$mal kleiner als der Erwachsene. Die Wachstumsgeschwindigkeit ist im 1. Lebensjahre so groß wie nie mehr in den folgenden Jahren der Körperentwicklung. Durch die Abnahme der Längenzuwachszahlen entsteht eine Längenwachstumskurve von annähernder Parabelform. Als Anhaltspunkt für die allmähliche Verlangsamung möge die Tatsache dienen, daß am Ende des 14. Lebensjahres bis zum Wachstumsabschluß der Längenzuwachs nur mehr noch etwa $^1/_{12}$ beträgt.

Das Längenwachstum erweist sich im frühen Kindesalter als bis zu einem beträchtlichen Grad unabhängig vom Massenwachstum und von der Stoffwechsel- und Ernährungslage. Erst im Gefolge langdauernder tiefgreifender Stoffwechselstörungen tritt beim Säugling eine Hemmung des Längenwachstums ein, die, sobald eine ausreichende Ernährung wieder gewährleistet wird, von einer vorübergehend beschleunigten Wachstumszunahme abgelöst wird. Gewichtsstillstand, ja sogar erhebliche Gewichtsabnahme ist also nicht ohne weiteres mit einem Stillstand des Längenwachstums verbunden. Hierin stimmen die klinischen Beobachtungen gut mit Versuchen an hungernden Tieren überein. Aron[4]) erzielte bei hungernden jungen Hunden zwar langdauernde Gewichtsstillstände, das Längenwachstum wurde aber auf Kosten der Reservestoffe und schließlich der Organe fortgesetzt. Die Organanalyse ergab neben einer Einbuße des Körperfettes und des Eiweißes und einer geringen Gewichtsabnahme der Organe eine Zunahme des Gewichtes von Gehirn, Haut, aber namentlich des Knochengerüstes. Allerdings sind diese Ergebnisse nur für die einfache quantitative Unterernährung gültig. Handelt es sich um partielle Unterernährung, sei es durch inkomplette Eiweißkörper [Osborne und Mendel[5])] oder salzarme Gemische [Voit[6]), Aron und Gebauer[7]), W. Heubner[8]), Hart, Mac Collum und Fuller[9]) u. a.] oder vitaminarme oder vitaminfreie Fütterung [Aron[4]), Freise[10]), Mellanby[11]) u. a.], so sind die Hemmungen des Längenwachstums viel schwieriger zu beurteilen,

[1]) Reiche: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 12. 1915; Bd. 13. 1916.
[2]) Yllpö: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 20, S. 24. 1919.
[3]) Friedenthal: Arb. a. d. Geb. d. exp. Physiol. Jena 1911.
[4]) Aron: Biochem. Zeitschr. Bd. 8, 1908, 30; Med. Klinik Bd. 13 u. 15.
[5]) Osborne u. Mendel: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 80, S. 307. 1912.
[6]) Voit: Zeitschr. f. Biol. Bd. 16, S. 55. 1880.
[7]) Aron u. Gebauer: Biochem. Zeitschr. Bd. 8. 1908.
[8]) Heubner, W.: Münch. med. Wochenschr. 1911.
[9]) Hart, Mac Collum, Fuller: Americ. journ. of physiol. Bd. 23, S. 246. 1908/09.
[10]) Freise: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 91. 1920.
[11]) Mellanby: Lancet 1920, Nr. 16, S. 198.

da sich neben einer spezifischen Schädigung des Knochenaufbaus meist eine Kachexie entwickelt. Am ungeklärtesten sind die Längenwachstumsstörungen bei Infekten.

In vielen dieser Experimente fällt die Frage, ob eine Hemmung des Längenwachstums eintritt mit der, ob eine Schädigung des Knochenaufbaus dabei zustande kommt, zusammen. In der Tat ist das Wachstum des Skeletts für die regelrechte Längenzunahme das wichtigste. Der Knochenaufbau vollzieht sich aber, falls es sich nicht um vorwiegend den Mineralstoffwechsel schädigende partielle Unterernährung handelt, auch bei minimalen Überschüssen im Kraftwechsel, ja sogar auf Kosten der übrigen Organe. In diesem Sonderfall vermögen wir durch die exakte kritische Messung der Körperlänge noch Wachstum feststellen, wo ein Massenwachstum, am Körpergewicht gemessen, schon lange aufgehört hat.

Das *Massenwachstum* ist zur Beurteilung des Gesamtwachstums namentlich deshalb wichtig, weil die Wägung uns auch den geringen, in kurzen Zeitspannen erfolgten Zuwachs anzuzeigen vermag, den wir durch die Längenmessung nicht ermitteln können. Nach dem Vorausgegangenen ist es unnötig, darauf hinzuweisen, daß Gewichtsstillstand nicht Hemmung des Wachstums und Gewichtszuwachs nicht ohne weiteres Wachstum bedeutet.

Wir verfügen über eine große Zahl von sorgfältigen Beobachtungen über das Gewichtswachstum bei Kindern namentlich im Verlauf des 1. Lebensjahres. Die einfache Wägung ist für die Beurteilung der gedeihlichen Entwicklung des jungen Kindes ein unentbehrliches Hilfsmittel, zumal im allgemeinen daran festzuhalten ist, daß während des 1. Lebensjahres eine ständige, fast tägliche Gewichtszunahme die Regel ist.

Das Gewicht des ausgetragenen Neugeborenen beträgt im Durchschnitt bei Knaben 3250 g, bei Mädchen 3000 g. Das oft deutlich von Familien- und Stammeserblichkeit abhängige Abweichen von diesen Zahlen nach oben und unten ist etwa durch die Zahlen 2800 und 4500 g abgegrenzt. Die Kinder mehrgebärender Mütter sind meist einige hundert Gramm schwerer als die Erstgebärender. In den ersten 2–3 Lebenstagen sinkt das Geburtsgewicht um 220—250 g ab, um dann in den ersten Lebenswochen sehr schnell, dann aber langsamer anzusteigen. Im 4. oder 5. Lebensmonat beträgt das Gewicht etwa 5–6 kg, das Geburtsgewicht ist verdoppelt und gegen Ende des 1. Lebensjahres verdreifacht. Eine weitere Verdopplung des Körpergewichts wird erst mit 6 Jahren erreicht. Der Gewichtszuwachs wird dann entsprechend dem gesteigerten Wachstum in der Zeit der Geschlechtsreife nochmals vorübergehend größer, und zwar bei Mädchen etwa um das 12., bei Knaben um das 14. Jahr. Hieraus erhellt, daß das Maximum des Massenwachstums in die ersten Monate fällt. Die steilsten Gewichtskurven weisen die Brustkinder auf, während die gesunden unnatürlich ernährten Säuglinge in den ersten Lebensmonaten meist hinter jenen im Gewichtszuwachs zurückbleiben, um sie dann um die Wende des 5. Lebensmonats einzuholen oder zu überholen. Als Anhaltspunkte für die Gewichtszunahmen von gesunden Brust- und Flaschenkindern mögen die Durchschnittswerte von Camerer dienen (siehe umstehende Tabelle).

Von den physiologischen Vorgängen, die die stetige Aufwärtsbewegung der Gewichtskurve hemmen, ist in erster Linie der Wasserverlust durch die Perspiration während der ersten 2—3 Lebenstage zu nennen. Birk und Edelstein[1]) haben die Erhöhung der Perspiration im Voit-Pettenkoferschen Apparat festgestellt. Teil an dieser Abnahme haben die ungenügende Nahrungs-, nament-

[1]) Birk u. Edelstein: Med. Klinik Bd. 9, Nr. 9.

lich Wasser-, Salz- und Kohlenhydrataufnahme und der Abgang von Harn und Kindspech. Eine Gewebseinschmelzung ist im Stoffwechselversuch nicht faßbar [Birk[1]); vgl. folgenden Abschnitt].

Biologisch bedingte Nahrungseinschränkung, wie sie das späte „Einschießen" der Milch, die Menstruation der stillenden Mutter oder der Eintritt einer neuen Gravidität mit sich bringt, führen naturgemäß zur Hemmung der Gewichtsanstiege.

Die Zahnung hat nach allen kritischen Beobachtungen (Camerer) nur ausnahmsweise, und zwar nur bei sensiblen Kindern Einfluß auf die Körpergewichtszunahme (Czerny). Das Massenwachstum ist im Vergleich zum Längenwachstum weitgehend abhängig von der Art der Ernährung. Es ist ein Kennzeichen des gesunden Kindes, daß bei ihm auf eine Erhöhung der Nahrungsmenge eine Gewichtszunahme folgt. Durch eine fortgesetzte Steigerung des Nahrungsangebotes, also eine systematische Überfütterung, wird aber eine langsam sich entwickelnde, schwere Stoffwechselstörung hervorgerufen, die sich anfänglich nur in einer pastösen Körperbeschaffenheit äußert. Der Körpergewichtszuwachs

	Geburt bis Ende der Woche		In der Woche												
	1.	2.	3. und 4.	5. bis 8.	9. bis 12.	13. bis 16.	17. bis 20.	21. bis 24.	25. bis 28.	29. bis 32.	33. bis 36.	37. bis 40.	41. bis 44.	45. bis 48.	49. bis 52.
Mittlere Gewichtszunahme:															
119 Brustkinder .	— 25	+ 159	428	823	728	679	563	532	447	380	438	274	350	317	336
84 Flaschenkinder .	— 153	+ 70	309	614	598	629	688	678	383	446	394	205	367	219	314
Mittlere Gewichtszunahme pro Tag:															
119 Brustkinder .	— 3,6	+ 22,7	30,6	29,4	26,0	24,2	20,1	19,0	16,0	13,6	15,6	9,8	12,5	11,3	12,0
84 Flaschenkinder .	— 21,0	+ 10,0	22,1	21,9	21,4	22,5	24,6	24,2	13,7	15,9	14,1	7,3	13,1	7,8	11,2

bleibt dabei aus und es kommt schließlich zu meist schnellem Gewichtsverlust. Bei dem an der Brust ernährten Säugling stellt sich die Milchsekretion der Brustdrüsen auf den Nahrungsbedarf des Kindes ein, und da die Aufwärtsbewegung der Massenwachstumskurve solcher Kinder am steilsten und regelmäßigsten erfolgt, gewinnen wir aus der Ermittlung der Trinkmengen gesunder Brustkinder wertvolle Anhaltspunkte für das Nahrungsmengenoptimum.

Ist die Nahrungsmenge, gleichgültig, ob es sich um ein Brustkind oder Flaschenkind handelt, zu gering, so bleibt das Gewicht stehen, das Massenwachstum hört als solches auf, schon lange bevor es zu einer Hemmung des Längenwachstums kommt. Im Hunger verhält sich der Säugling ähnlich wie der Erwachsene oder das hungernde Tier. Erst tritt ein steiler, dann je nach der Dauer des Hungerns ein langsamer Gewichtsabfall, ja sogar eine Einstellung des Gewichtes ein.

Die Zusammensetzung der Nahrung ist auf den Gang der Gewichtskurve von größtem Einfluß. Hydropigene Stoffe, wie Salze und Kohlehydrate, erzielen starke Gewichtszunahme, die namentlich bei gleichzeitiger qualitativer Unterernährung mit Eiweiß und Fett nicht mehr als Anwuchs, sondern als pathologische

[1]) Birk: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 9, S. 595. 1910/11.

Wasserretention anzusprechen sind. Trotz kalorisch ausreichender Nahrung kann bei ungenügendem Wasserangebot der regelmäßige Zuwachs ausbleiben. Derartige Beobachtungen wurden z. B. häufig bei Brustkindern gemacht, die erst auf Zugabe von wenigen Grammen Wasser normale Gewichtszunahmen zeigten.

Über das *Wachstum der einzelnen Organe* während der Entwicklung des Kindes besitzen wir erst wenig zuverlässige und vergleichbare Angaben.

Aus den bisher vorliegenden Untersuchungen geht hervor, daß, während gewisse Organsysteme einen bedeutenden Zuwachs aufweisen, z. B. die Muskeln, manche verhältnismäßig gleiche Gewichte zeigen, während andere abnehmen. Am besten werden diese Verschiedenheiten des Organwachstums ersichtlich aus der von Vierordt zusammengestellten vergleichenden Übersicht der Organgewichte in Prozenten des Gesamtkörpergewichts beim Neugeborenen und Erwachsenen.

Organgewichte in Prozenten des Körpergewichts.

	beim Neugeborenen	beim Erwachsenen		beim Neugeborenen	beim Erwachsenen
Skelett	16,7	15,35	Thymus	0,54	0,0086
Muskeln	23,4	43,09	Magen-Darmkanal .	2,53	2,34
Cutis	11,3	6,3	Pankreas	0,12	0,15
Gehirn	14,34	2,37	Leber	4,39	2,77
Speicheldrüsen . .	0,24	0,12	Milz	0,41	0,346
Schilddrüse	0,24	0,05	Nebennieren . . .	0,31	0,014
Lungen	2,16	2,01	Nieren	0,88	0,48
Herz	0,89	0,52	Hoden	0,037	0,08

Nach Vierordts Angaben erreicht die Hälfte des bleibenden Gewichts

das Gehirn	nach	1 Jahr
die Leber	„	8–9 Jahren
Herz, Nieren, Milz	„	10 „
Lungen	„	11 „

Diese Zahlen zeigen die Verschiedenheit und Ungleichartigkeit des Massenwachstums der einzelnen Organe. Es geht daraus hervor, daß, wenn wir für die volle Leistungsfähigkeit die durchschnittliche prozentuale Organgröße des Erwachsenen zugrunde legen, wir es in den verschiedenen Entwicklungsstufen des Kindesalters mit unfertigen Organen zu tun haben. Ist auch zweifellos die Leistung der Organe nicht unbedingt abhängig von ihrer Massenentwicklung, so dürfen wir doch annehmen, daß die Anpassungsfähigkeit, namentlich bei außergewöhnlichen Anforderungen, erst dann ihr Optimum erreicht hat, wenn das beim ausgewachsenen gesunden Menschen bestehende Verhältnis ihrer Massen erreicht ist. Lehren doch die Untersuchungen der verschiedenen Funktionen, z. B. der Wärmehaltung, die Steuerung des Salz- und Wasserhaushaltes, der Atmung usf. beim jungen Kind, daß diese lebenswichtigen Leistungen erst gewissermaßen erlernt werden, zum mindesten, daß sie unfertig sind. Salge[1]) hat darauf hingewiesen, daß für viele Unzulänglichkeiten der Leistungen des Säuglings, des Säuglingsorganismus die Verschiedenheiten der Entwicklungsgeschwindigkeiten maßgebend sein müssen. Dabei handelt es sich nun nicht nur um die in einer Altersstufe nachgewiesene Unfertigkeit bestimmter Organe, als vielmehr auch um von Fall zu Fall bestehende Unterschiede in der Entwicklungsgeschwindigkeit. So haben Salges Schüler Becker[2]) und Schmitz[3]) derartige individuelle Verschiedenheiten des anatomischen Aufbaues einstweilen

[1]) Salge: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 35, S. 59. 1923.
[2]) Becker: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 30, S. 3. 1921.
[3]) Schmitz: Zeitschr. f. Kinderheilk. ebenda.

für den Schweißdrüsenapparat, die Fettgewebe und die Muskulatur nachweisen können. Aus den Vierordtschen Zahlen geht andererseits hervor, daß bestimmte lebenswichtige Organe, z. B. das Gehirn, sich der Masse nach auffallend schnell entwickeln. Die pharmakodynamische Untersuchungsmethode läßt nun für viele am Zentralnervensystem angreifende Pharmaka, z. B. das Brom, Atropin und die Schlafmittel (Eckstein und Rominger) eine für dieses Alter auffallend hohe Verträglichkeit erkennen, für deren Erklärung wir diese eigentümliche Massenrelation mit heranziehen müssen.

3. Die Besonderheiten des Aufbaues und der Tätigkeit der Ernährungsorgane.

Allaria: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 67. 1908. — Aschenheim: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 8. 1913. — Bessau: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 92. 1920. — Bessau, Rosenbaum u. Leichtentritt: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 95. 1921. — Blauberg: Zeitschr. f. Biol. Bd. 22; Arch. f. Hyg. Bd. 30; Experimentelle und kritische Studien über Säuglingsfaeces. Berlin 1898. — Buchheim: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 72. 1923. — Czerny, Ad.: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 33. 1892. — Davidsohn: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 2. 1911; Bd. 5. 1912; Bd. 9. 1913; Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 13. 1914; Arch. f. Kinderheilk. Bd. 69. 1921. — Davidsohn u. Hymanson: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 35. 1923. — Eckstein-Rominger: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 28. 1921. — Edelstein u. Langstein: Festband zum 10jährigen Bestehen des K. A. V. H. 1919. — Edelstein-van Csonka: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 3. 1911. — Engel: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 49. 1909. — Freudenberg: Klin. Wochenschr. Bd. 1. 1922. — Freudenberg u. Heller: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 94, 95, 96. 1921. — György: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 72. 1923. — Hammarsten: Festschrift für Ludwig 1874. — Hess, A. F.: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 13. 1914; Americ. journ. of dis. of childr. Bd. 6. 1913. — Hess, R.: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 12. 1915; Bd. 18. 1918; Bd. 19. 1918. — Hoffmann u. Rosenbaum: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 96. 1921; Bd. 97. 1922. — Heubner u. Rubner: Zeitschr. f. Biol. Bd. 38. — v. Jaschke: Physiologie des Neugeborenen. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1917. — Ibrahim: Arch. d. Ges. f. Kinderheilk. Köln 1908; Biochem. Zeitschr. Bd. 22. 1909. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 64. 1910. — Ibrahim u. Kopac: Zeitschr. f. Biol. Bd. 53. 1909. — Kleinschmidt: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 9. 1912. — Langstein: In Pfaundler-Schlossmanns Handb. d. Kinderheilk., 2. Aufl. — Langstein-Niemann: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 71. 1910. — Langstein-Soldin: Jahrb. f. Kinderheilk. 1906. — Langstein-Steinitz: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 61. 1905; Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 7. 1906. — Meyer, A. H.: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 35. 1905. — Michaelis: Die Wasserstoffionenkonzentration. Berlin: Julius Springer 1914. — Michaelis: Die Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration durch Gas usw. In Abderhaldens Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden. — Michaelis u. Davidsohn: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie 1910; Biochem. Zeitschr. 1910, Nr. 28; 1911, Nr. 35. — Moro: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 47 u. 52. — Noeggerath-Eckstein: In Pfaundler-Schlossmanns Handb. d. Kinderheilk. 3. Aufl. Leipzig: F. C. W. Vogel 1914. — Rosenbaum: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 97. 1932; Bd. 103. 1923. — Salge: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 4. 1912; Bd. 5. 1912. — Scheer: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 94. 1920. — Schlossmann: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 47. 1898 — Theile: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 15. 1916; Bd. 92. 1920. — Tobler: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 5. 1912; Verhandl. d. Ges. f. Kinderheilk. 1907. — Tobler-Bogen: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 7. 1908. — Uffenheimer: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 2, S. 271. 1908. — Zweifel: Untersuchungen des Verdauungsapparates Neugeborener. Berlin 1874.

Im Augenblick der Geburt ist der Neugeborene auf die volle Leistung der Funktionen seines Magendarmkanals angewiesen. Ein Beweis dafür ist das Verhalten des Frühgeborenen, der sich intrauterin normal entwickelt, während häufig extrauterin seine Entwicklung lediglich durch die Unreife seiner Verdauungsorgane beeinträchtigt wird. Entsprechendes beobachten wir bei Kindern mit Mißbildungen (Atresien, Spaltenbildungen u. dgl.), die u. U. schon in den ersten Tagen zugrunde gehen.

Die Umstellung des Neugeborenen auf seinen eigenen Stoffwechsel äußert sich in einer Reihe von Vorgängen, die im Verhalten seiner Gewichtskurve, seiner Temperatur und der Art der Stoffwechselschlacken (Harnsäureinfarkt, Meconium) zum Ausdruck kommen (s. Abschnitt: Harn und Kot).

Die Besonderheiten des jungen Kindes beginnen mit der Art der Nahrungsaufnahme. Der *Saugakt* ist ein angeborener lebenswichtiger Reflex, der nur gelegentlich beim Frühgeborenen und bei Störungen im Zentralnervensystem fehlt. Das die Saugbewegung regulierende Zentrum liegt im verlängerten Mark, die Reize werden durch den Trigeminus vermittelt. Als motorische Bahnen dienen die Nn. facialis, hypoglossus und trigeminus. Durch Senken des Unterkiefers wird die Mundhöhle vergrößert, wobei ein negativer Druck entsteht [Basch[1]), Cramer[2]), Pfaundler[3])]. Im Gegensatz zu den Saugbewegungen des Erwachsenen spielt die infolge des kurzen Frenulum linguae auch nur wenig bewegliche Zunge dabei keine aktive Rolle (v. Reuss). Die Einziehung der Wangen beim Saugen wird durch das Bichatsche Saugpolster, das in Haselnußgröße in die Mm. buccinatorii eingelagert ist, verhindert. Auch bei schwerer Atrophie verschwindet dieses Polster nicht. Es ist ärmer an Ölsäure, aber reicher an Palmitin- und Stearinsäure als das Subcutanfett (Gundobin). Neben dem eigentlichen Saugakt führt der Säugling mit seinen Lippen nach Umfassen der Brustwarzen auch noch einen Druck auf die Sinus lactiferi aus (Basch). Die Aspirationsenergie des Säuglings beträgt 10—140 ccm H_2O (Basch, Pfaundler, Cramer).

Schon gleich nach der Geburt findet man, entgegen den früheren Anschauungen, Speichel in der Mundhöhle. Er enthält schon beim Neugeborenen ein amylolytisches Ferment [Politzer[4]), Korovin[5]) u. a.], dessen Wirkung von Fall zu Fall schwanken kann (Wolf, Davidsohn und Hymanson). Nach den Untersuchungen Zweifels an den wässerigen Drüsenextrakten enthält zunächst nur die Parotis Ptyalin, während dieses in der Submaxillaris erst nach 2 Monaten gebildet wird. Ibrahim konnte in ähnlichen Untersuchungen schon beim Fetus Diastase zuerst in der Parotis, später auch in der Submaxillaris nachweisen. Nach seinen Angaben bestehen beim Neugeborenen keine Unterschiede im Fermentgehalt beider Drüsen. Rhodankalium konnte in diesem Alter bisher im Speichel nicht nachgewiesen werden [Mayer[6]), Ibrahim, Moll[7])].

Über die Reaktion des Speichels ist viel gearbeitet worden. Maßgebend sind die Arbeiten von Allaria sowie von Davidsohn und Hymanson, die mit elektrometrischen Methoden feststellen konnten, daß die Reaktion leicht alkalisch bis neutral sauer ist. Nach Davidsohn und Hymanson beträgt sie $p_H = 6{,}8$ bis $p_H = 7{,}8$. Sie entspricht also annähernd der Reaktion des Blutes (p_H 7,3 bis 7,5). Das Optimum für die Speicheldiastase liegt bei $p_H = 6{,}7$, also in unmittelbarer Nähe der Speichelreaktion. Bei Säuglingen des ersten Trimenon beträgt die durchschnittliche Speichelmenge in 15 Minuten etwa 1,6 ccm, bei älteren etwa 5 ccm. Diese Menge, ebenso ihr Gehalt an Diastase ist bei kranken Säuglingen häufig geringer. Bei der kurzen Verweildauer der Nahrung im Munde wird von einigen Autoren (Czerny und Keller) der verdauenden Wirkung des Speichels keine Bedeutung beigelegt, von anderer Seite aber (Davidsohn und Hymanson) wird eine solche doch angenommen, da — wie wir noch sehen werden — die Acidität des Magensaftes zunächst nur sehr gering ist.

Gegen Ende des zweiten Trimenons beginnt normalerweise die Dentition (Milchgebiß). Die Zahnformel, nach Monaten geordnet und in das Zahnschema eingetragen, ist:

18	10	13	5	3	4	6	14	9	17
19	11	15	7	1	2	8	16	12	20

[1]) Basch: Arch. f. Gynäkol. 1893. [2]) Cramer: Dtsch. med. Wochenschr. 1900.
[3]) Pfaundler: Wien. klin. Wochenschr. 1899.
[4]) Politzer: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 1. 1857.
[5]) Korovin: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 8. 1875.
[6]) Mayer: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 79. 1904.
[7]) Moll: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 4. 1905.

Je nach der allgemeinen körperlichen Entwicklung (Rachitis, Erblichkeit, Rassenunterschiede) zeigt sie unter Umständen zeitliche Schwankungen. Gelegentlich kommen leichte Störungen des Allgemeinbefindens während dieser Zeit („Zahnfieber") vor, besitzen aber nicht die ihnen immer wieder zugeschriebene Bedeutung.

Die *Speiseröhre* des Säuglings zeigt, abgesehen von der Länge, in Form und Funktion keine Besonderheiten. Die Länge der Speiseröhre zum Rumpf verhält sich nach Schkarin 0,53 : 1. In seltenen Fällen kommt es zu angeborenen Atresien, gelegentlich zusammen mit Divertikeln, oder auf anderen Entwicklungsstörungen beruhenden Verbindungen mit der Luftröhre, beides Störungen, die das Kind nicht lange überlebt.

Der *Magen* des Säuglings verhält sich wesentlich anders als der des Erwachsenen. Abgesehen von der dem Alter entsprechenden Entwicklungsphase ist er in besonderem Maße abhängig von der Form der umgebenden Organe, dagegen nicht so sehr von der Lage des Kindes (Theile).

So wird z. B. in den ersten Lebensmonaten ein beträchtlicher Teil des Magens von der großen Leber überdeckt. Der Pylorus liegt hinter dem Antrum, rechts neben der Wirbelsäule. Der leere Säuglingsmagen ist schlauchförmig kontrahiert und liegt unter der linken Zwerchfellkuppe.

Beim Neugeborenen besteht nur eine geringe Differenzierung des Magens. Auffallend ist die stark passive Beweglichkeit infolge der Zwerchfellatmung. Während der Magen beim Neugeborenen in vertikaler Längsachse steht, liegt gegen Ende des 5. Monats die Magenachse quer und erst im späteren Kindesalter wieder vertikal (Buchheim). Der Magenfundus, der schon beim Neugeborenen Haupt- und Belegzellen aufweist [Bloch[1])], vergrößert sich rasch während des 1. Lebensjahres.

Beim Säugling beträgt seine Länge nur ein Viertel der Magenlänge, beim Erwachsenen aber etwas ein Drittel. Die Magenoberfläche ist beim Säugling verhältnismäßig kleiner als beim Erwachsenen. Es beträgt der Flächeninhalt des Magens zu dem des ganzen Darmkanals:

beim	Neugeborenen	etwa	1 : 18
„	Einjährigen	„	1 : 13
„	Erwachsenen	„	1 : 10 (Gundobin).

Es hat den Anschein, als ob das mit der geringeren Verdauungsleistung und Resorptionsaufgaben des Magens im Säuglingsalter zusammenhängt.

Versuche zur genauen Ermittlung der Magenkapazität intra vitam scheitern daran, das ein Teil der aufgenommenen Nahrung gleich in das Duodenum übertritt; außerdem wird beim Trinken stets eine verschieden große Menge Luft mitverschluckt. Die Größe des Magens und seine Aufnahmefähigkeit wird aber dadurch wesentlich bestimmt. Die Menge der verschluckten Luft ist nach Brustmahlzeiten bemerkenswerterweise kleiner als bei Flaschenfütterung. Daher trinkt das Brustkind leichter Mengen, die mit der Flasche kaum eingezwungen werden können (R. Hess). Die Magenkapazitätsbestimmung post mortem (Pfaundler) berücksichtigt aber die Veränderungen der Elastizität infolge der individuell stets schwankenden Totenstarre zu wenig. So konnten wir selbst uns am Röntgenschirm davon überzeugen, daß auch die postmortale Gasaufblähung die Form des Magens so erheblich verändert, daß der etwa nach 24 Stunden erhobene autoptische Magenbefund von dem unmittelbar post mortem röntgenologisch beobachteten sehr stark abweicht.

Die Frage nach der Magenkapazität kann eigentlich auch nur theoretisches Interesse beanspruchen, da das Kind schon sehr früh eine überoptimale Belastung

[1]) Bloch: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 58. 1903.

des Magens mit Nahrungsverweigerung und Erbrechen beantwortet. Außerdem tritt schon bald nach der Nahrungsaufnahme ein Teil des Mageninhalts in das Duodenum über.

Die früher vielfach diagnostizierte „Magenerweiterung" ist nach den röntgenologischen Untersuchungsmethoden ein recht seltenes Vorkommnis. Auch bei starker augenblicklicher Überdehnung ist die Kontraktionskraft des Magens noch stark genug zur „Selbsthilfe" (Czerny-Keller). Für die Pathogenese mancher Krankheitsumstände ist dagegen die Stagnation des Mageninhalts von größerer Bedeutung (vgl. Abschnitt Bakteriologie).

Schon beim Neugeborenen ist die Magensaftsekretion psychisch bedingt, und zwar durch das Auslösen von Saugbewegungen [Nothmann[1])]. Nach A.F.Hess soll schon vor der ersten Nahrungsaufnahme Magensaft beim Neugeborenen nachweisbar sein. Dieser enthält schon vom 1. Lebenstage an genügend Fermente, und zwar das Labferment [Sczydlowski[2]), Hammarsten, Ibrahim] und das Pepsin (Zweifel, Hammarsten) in der Magenschleimhaut [Leo[3]), A. H. Meyer[4]), Hamburger und Sperk[5]), Rosenstern[6]) und Davidsohn, Rosenbaum] im Magensaft.

Die Anschauungen über die Wirkungsweise und die Bedeutung dieser Fermente für die Magenverdauung gehen auseinander. Ihre Wirkungsmöglichkeit ist an die aktuelle Reaktion des Magensaftes gebunden. Diese hängt von einer Reihe von Faktoren ab und zwar: von dem HCl-Gehalt des Magensaftes, der bestimmt wird durch die Produktivität der Magenschleimhaut, von dem HCl-Bindungsvermögen der Milch, die bei den verschiedenen im Säuglingsalter gebräuchlichen Nahrungsgemischen beträchtliche Unterschiede aufweist. Obwohl nun die Kuhmilch 3—4mal mehr HCl bindet als die Frauenmilch [Aron[7])], trifft man doch häufig in beiden Fällen dieselbe Magensaftacidität (P_H 4,6—5,0). György bringt dieses Verhalten mit dem isoelektrischen Punkt des Caseins in Verbindung. Ferner wird sie beeinflußt durch den Sekretionsreiz der Milch, der ebenfalls abhängig von der Milchart ist, außerdem aber sich völlig verschieden von den sonstigen beim Erwachsenen üblichen Probemahlzeiten verhält. Demuth[8]) fordert daher stets Vergleichsmahlzeiten mit Frauenmilch. Desgleichen hängt sie ab vom Alter des Säuglings, und zwar in der Art, daß die Magensäuerung beim künstlich und natürlich ernährten Kind $H = 1 \cdot 10^{-5}$ nicht überschreitet (Davidsohn, Salge) und erst vom 7. Monat ab höhere Säurewerte aufweist (Scheer). Salge spricht von der HCl-Sekretion als von einer „werdenden Funktion". Ebenso finden sich Beziehungen zu der *Konstitution* des Kindes. So zeigen z. B. Kinder mit exsudativer Diathese häufig eine etwas stärkere Säuerung des Magensaftes.

Die aktuelle Reaktion des Magensaftes und damit die Fermentwirkung hängt ferner ab von der Motilität des Magens, vom Zustand des Säuglings (so findet man z. B. bei Grippe außer einer Herabsetzung der Magenmotilität auch noch eine Verminderung der H′ im Mageninhalt [Davidsohn]), sowie von dem Säuregehalt der Milch. Eine an sich schon gesäuerte Nahrung — wie etwa Buttermilch — liefert natürlich andere Werte wie die annähernd neutrale Frauenmilch.

---

[1]) Nothmann: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 51. 1909.
[2]) Sczydlowski: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 34. 1892.
[3]) Leo: Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 49. 1888.
[4]) Meyer, A. H.: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 35. 1903.
[5]) Hamburger u. Sperk: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 62. 1905.
[6]) Rosenstern: Berlin. klin. Wochenschr. 1908.
[7]) Aron: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 79. 1914.
[8]) Demuth: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 35. 1923.

Die HCl des Magensaftes stammt nach Scheer aus dem Chloriddepot des Körpers, da nach der Nahrungsaufnahme entsprechend der Magensaftsekretion der Chlorspiegel im Blut rasch sinkt. Bei stärkerem Chlorhunger des Organismus hört die Magensaftsekretion auf [Cahn[1])], Verhältnisse, wie sie bei der chlorfreien, ausschließlich aus Kohlenhydrat bestehenden Kost den „Mehlnährschäden" des Säuglings vorkommen (Keller). Sonst findet man noch gelegentlich flüchtige Säuren, die aber fast stets nur aus Kuhmilchfett, nicht aber aus Frauenmilchfett entstehen und auch bei kranken Kindern nicht vermehrt sind [Huldschinsky[2])]. Es handelt sich im wesentlichen um die Capryl-, Capron-, Butter- und Essigsäure (Edelstein und v. Csonka). Nach Czerny-Keller haben diese Säuren keinen Einfluß auf die Magenfunktion.

Die bactericide Bedeutung des Säuregrades des Magensaftes wird an anderer Stelle besprochen (vgl. Abschnitt Bakteriologie). Wichtiger ist, wie schon betont, ihre Rolle für die Aktivierung der Magenfermente.

Das Optimum für das *Labferment* liegt nach van Dam[3]) bei $(H') = 1 \cdot 10^{-5}$. Bei der alkalireichen Frauenmilch tritt daher die Labgerinnung erst nach 1 Stunde ein, da erst dann der entsprechende Säuregrad erreicht ist. Rohe Kuhmilch ist unabhängig vom Säuregrad verlabbar. So entstand die Anschauung Toblers, daß nach der rasch eingetretenen Verlabung die Molke abwandert und der konzentrierte Magensaft auf die Randpartien des Käseklumpens verdauend einwirke. Von den verschiedensten Nachuntersuchern ist aber auch auf den prinzipiellen Unterschied dieser Tierversuche im Vergleich zu der Verlabung der Frauenmilch und Kuhmilchverdünnungen hingewiesen worden (Davidsohn, Bessau und seine Schule u. a.). Auch die Versuche Noeggeraths[4]) über den Einfluß der Verdünnung der Kuhmilch auf ihre Verlabbarkeit zeigen, daß die Toblerschen Versuche keine Schlüsse auf den Verlabungsvorgang im Säuglingsmagen erlauben. Die Frauenmilch gerinnt feinflockig, die Trennung von Käse und Molke erfolgt nur langsam im Magen.

Das Optimum für die *Lipasewirkung* liegt zwischen $(H') = 1 \cdot 10^{-5}$ bis 10^{-4}. Hier konnte nun Behrend[5]) nachweisen, daß die Frauenmilch im Gegensatz zur Kuhmilch eine eigene, an das Fett adsorbierte Lipase besitzt. Infolgedessen kommt es neben der Spaltung durch die Magenlipase zu einer weiteren Fettspaltung durch die Frauenmilchlipase und so zu einer beschleunigten Fettspaltung.

Die Wirkung des *Pepsins* im Säuglingsmagen ist auch heute noch am meisten umstritten. Sein Optimum für Milch liegt etwa bei $(H') = 7 \cdot 10^{-2}$ [Kronenberg[6])]. In einer zusammenfassenden Kritik eigener und fremder Untersuchungen kommt Davidsohn zu dem Schlusse, daß während der ersten Hälfte des 1. Lebensjahres eine wesentliche Pepsinverdauung im Magen selbst nicht stattfindet, eine Anschauung, die von anderen zahlreichen Beobachtern ebenfalls geteilt wird (Allaria, Salge, Hess, Kronenberg, Theile, Scheer). Erst vom 7. Monat an gestattet — wie wir schon ausgeführt haben — die „werdende Funktion" der Salzsäurereaktion des Magens eine Pepsinverdauung im Magen selbst. Das ältere Kind besitzt bereits volle Peptonisierungsfähigkeit.

Eine Beeinflussung der *Magensaftreaktion* ist durch die Art der Nahrung möglich. Eiweiß, in erster Linie Casein, nicht aber Fett und Kohlehydrate,

[1]) Cahn: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 10. 1886.
[2]) Huldschinsky: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 3. 1911; Bd. 5. 1913.
[3]) van Dam: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 10. 1886.
[4]) Noeggerath: Verhandl. d. 29. Vers. d. Ges. f. Kinderheilk. Münster 1912.
[5]) Behrend: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 103. 1923.
[6]) Kronenberg: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 82. 1915.

rufen eine verstärkte Sekretion hervor, besonders wenn der Eiweißgehalt der Nahrung den der Frauenmilch übersteigt (s. die neueren Untersuchungen von Rosenbaum und Hoffmann, Demuth). Entgegen der schon erwähnten Toblerschen Anschauung ist der *Mageninhalt* in jeder Phase der Milchverdauung *flüssig*; man kann sich bei röntgenologischen Untersuchungen jederzeit von der freien Beweglichkeit des Flüssigkeitsspiegels überzeugen (Hess). So ist eine rasche und genügende Vermischung mit dem Magensaft gesichert (Salge), die Untersuchungen von ausgehebertem Magensaft stellen also brauchbare Annäherungswerte dar, der von Sahli stets betonte Einwand, daß die Milchnahrung im Magen eine unhomogene und verschiedene Säuremengen bergende Masse ist, scheint nicht berechtigt zu sein. Dafür sprechen auch die neueren Untersuchungen Rosenbaums, der mit seiner „Magenzuckerkurve" eine gleichmäßige Durchmischung des Mageninhalts wahrscheinlich machen konnte.

Die *Magenverweildauer* bzw. die *Magenentleerung* ist unabhängig von der Acidität des Mageninhalts (Demuth); bei großen Mahlzeiten ist sie verhältnismäßig kürzer als bei kleinen. Kuhmilch besitzt eine längere Magenverweildauer als Frauenmilch. Beim Brustkind findet man meist 2 Stunden nach der Mahlzeit den Magen leer, bei Kuhmilch (entsprechende Mengen und Verdünnung) erst nach 3 Stunden. Nach den Untersuchungen Bessaus und seiner Mitarbeiter Rosenbaum, Leichtentritt und Hoffmann ist das Kuhmilcheiweiß der verzögernde Faktor.

Eine Besonderheit des Säuglingsmagens ist die große *Magenluftblase*, die bis zu ein Drittel des Mageninhalts ausfüllen kann. Sie entsteht, wie schon erwähnt, durch Luftschlucken bei der Nahrungsaufnahme, in verstärktem Maße beim Trinken aus der Flasche. Nach der Nahrung wird ein Teil der Luft wieder ausgestoßen (Singultus). Bei nervösen Individuen, den sog. Aerophagen, kann das Luftschlucken zur Rumination führen.

Beim Kleinkind ist die Luftblähung des Magens wieder vermindert, die Verhältnisse entsprechen denen beim Erwachsenen (Buchheim).

Die *Magenperistaltik* beginnt beim Säugling schon hoch oben an der großen Kurvatur (Theile), so daß auch der im oberen Magenabschnitt liegende Teil der Nahrung gut durchmischt wird. Die peristolische Funktion des Säuglingsmagens wird aber erst deutlich nach Einführung von Breinahrung (Leven und Burret), sie ist aber auch dann noch im Vergleich zum Erwachsenen unvollkommen. Bei Kindern mit dünnen Bauchdecken sowie bei Stenosen, z. B. bei der Pylorusstenose kann die Magenperistaltik leicht beobachtet werden. Dabei zeigt es sich, daß auch beim Erbrechen antiperistaltische Wellen nicht vorhanden zu sein brauchen. Bei geschlossenem Pylorus wird offenbar infolge der schon erwähnten mangelhaften Peristole und dem leicht zu sprengenden Kardiaverschluß der Mageninhalt leicht erbrochen. Vielleicht spielt der Druck der Bauchmuskulatur und die Kontraktion des Zwerchfells dabei eine wichtige Rolle. Diesen Vorgang kann man bei Brechern am Röntgenschirm leicht verfolgen.

Der Übergang der Nahrung in das *Duodenum* beginnt — wie schon erwähnt — gleich im Anschluß an die Magenfüllung; A. F. Hess konnte durch Untersuchungen mit der Duodenalsonde feststellen, daß der Dünndarminhalt während des ersten halben Lebenstages frei von Gallenbestandteilen ist. Dagegen besitzen Neugeborene schon vor der Nahrungsaufnahme die 3 Pankreasfermente: Trypsin, Lipase und Diastase; in einigen Fällen fehlte allerdings die Amylose[1]). Auch Ibrahim beobachtete eine herabgesetzte diastatische Funktion des Pankreas

[1]) Vor den Sonderuntersuchungen des Duodenums von A. F. Hess wurden diese Fermente am Organe nachgewiesen von Hammarsten, Zweifel, Moro und Ibrahim.

bei Neugeborenen. Schon in den ersten Monaten ist aber nach Hess auch reichlich Amylose vorhanden. Auch bei schweren Ernährungsstörungen (Atrophie und Dekomposition) beobachtete er eine reichliche Fermentsekretion, ja in manchen Fällen sogar eine „paralytische Hypersekretion". Es mag hier vielleicht an die paralytische Sekretion der Gl. submaxillaris nach Nervendurchtrennung erinnert werden.

Die Duodenalflüssigkeit ist neutral, alkalisch oder aber auch schwach sauer, je nach der Menge des übergetretenen Magenchymus. Eine Acidität mäßigen Grades beeinträchtigt die Lipasewirkung nicht. Greiner[1]) konnte die lipolytische Wirkung des Duodenalsaftes der Säuglinge mit geringen Altersabweichungen bestätigen. Konstitutionell abgeartete, fettempfindliche Kinder (z. B. bei exsudativer Diathese) haben angeblich etwas weniger Lipase.

Die *Pankreassekretion* beginnt schon einige Minuten nach Zuführung von Milch, ebenso auch von Wasser mit 0,5% HCl. Pankreassekret und Galle werden gleichzeitig ausgeschieden; letztere auch schon in den ersten Lebenstagen. Nach Heller[2]) soll bei saurer Reaktion im Reagensglasversuch eine Begünstigung des tryptischen Verdauungsvorgangs durch die Galle stattfinden.

An weiteren Fermenten des Dünndarms wurden beobachtet die Enterokinase (Ibrahim), das Sekretin (Ibrahim), Erepsin (Langstein und Soldin), Lactase, Invertin, Maltose (Ibrahim, Moro). Das neugeborene Kind besitzt also bereits alle Darmfermente. Ein wesentlicher Unterschied im Aufbau des Darmes zwischen dem Erwachsenen und Neugeborenen besteht nach Römer, Uffenheimer, Hamburger in der erhöhten Darmwanddurchlässigkeit.

Die *Länge des Darmes* ist beim jungen Kinde verhältnismäßig größer als beim Erwachsenen; histologisch finden sich aber keine wesentlichen Unterschiede [Bloch[3])]. Terner[4]) konnte durch Ausmessen der Darmlängen an 13 Leichen im Alter von 1 Monat bis 13 Jahren feststellen, daß die Darmlänge vom 1. Monat ab bis zum 4. Jahr rasch zunimmt. Die Darmlänge ist durchschnittlich 10,8 mal größer als die Sitzhöhe. Diese Angaben bilden — wie bereits erwähnt — die Grundlagen zu der neuen Berechnung des Energiequotienten von Pirquet.

Über den *besonderen Verlauf der einzelnen Darmabschnitte* ist noch zu berichten, daß der Dünndarm rechtwinklig in das Coecum mündet. Das Colon transversum verläuft nicht guirlandenförmig; es wird in seiner horizontalen Lage in besonderem Maße durch den jeweiligen Ausdehnungszustand des Magens beeinflußt. Die Flexura sigmoidea ist bedeutend länger und stärker beweglich als beim Erwachsenen, ebenso das Mesosigmoideum. Dies kann unter Umständen zu Ventilabknickungen und sekundären Darmerweiterungen führen (Hirschsprungsche Krankheit).

Die *Dünndarmperistaltik* ist beim Neugeborenen sehr lebhaft; nach etwa 3 Stunden ist der Dünndarm frei von Ingesta, beim älteren Säugling erst nach 6 Stunden. Die Verweildauer im Neugeborenen*dickdarm* beträgt etwa 6 bis 8 Stunden, beim älteren Säugling bis zu 14 Stunden.

Die Verarbeitung einer *Milchmahlzeit* dauert beim Neugeborenen etwa 6—8 Stunden, beim älteren Säugling schwanken die Angaben zwischen 4 und 20 Stunden. Beim Kleinkind entsprechen die Verhältnisse denen des Erwachsenen (Buchheim).

Das *Pankreas* ist beim Neugeborenen etwa 3 g schwer (Czerny-Keller); bis zum 4. Monat wiegt es annähernd das Doppelte (Gundobin), im 10. Lebens-

[1]) Greiner: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 103. 1923.
[2]) Heller: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 98. 1922.
[3]) Bloch: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 58. 1903.
[4]) Terner: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 2. 1909.

jahr etwa 30 g. Es unterscheidet sich histologisch schon in den ersten Lebenstagen in keiner Weise von dem des Erwachsenen, nur besitzt es verhältnismäßig mehr Langerhanssche Inseln (Czerny-Keller).

Die *Leber* des Neugeborenen zeichnet sich durch ihre besondere Größe aus. Das Lebergewicht des Neugeborenen beträgt nach Czerny-Keller 130 g, mit 1 Jahr 240 g und mit 12 Jahren 800 g. Im Vergleich mit dem Körpergewicht verhält sich die Leber beim Neugeborenen wie 1 : 20, beim Erwachsenen wie 1 : 40 (Vierordt).

Aus dem erhöhten Eisengehalt der Leber wurde auf Beziehungen zur Blutbildung geschlossen [Philippson[1])]. Auch der Neugeborene vermag bereits Glykogen zu bilden und zu speichern. Die Galle wird schon vor der Geburt gebildet und wohl auch schon intrauterin ausgestoßen, da sich im Meconium (s. dort) reichlich Gallenbestandteile nachweisen lassen. Über ihre Zusammensetzung im Säuglingsalter gibt es nur wenige, zum Teil widersprechende Angaben (Jakubowitsch, Baginsky und Sommerfeld).

a) Die Harnausscheidung.

Die Niere ist auch schon im frühen Säuglingsalter neben dem Darmkanal und der Lunge das wichtigste Ausscheidungsorgan. Trotzdem sie in dieser Altersperiode noch eine erhebliche Wachstumsarbeit zu leisten hat (das Nierengewicht, etwa 12 g bei der Geburt, wird mit 6 Monaten verdoppelt, mit 12 Monaten verdreifacht), ist sie schon in vollem Maße leistungsfähig. Ihre Funktionsprüfung stößt aber im Gegensatz zum Erwachsenen auf größere Schwierigkeiten, da der Wasserhaushalt in der Vorflutniere anderen Gesetzen und Schwankungen unterliegt (s. Erkrankungen des Harn- und Geschlechtsapparates von Noeggerath-Eckstein in Pfaundler-Schlossmanns Handbuch). Die Urinentleerung beginnt schon während, zum Teil unmittelbar nach der Geburt (v. Reuss), wahrscheinlich auch schon intrauterin. Nach der Geburt hängt sie in weitestem Maße von Zeitpunkt und Menge der zugeführten Nahrung ab. Brustkinder entleeren im allgemeinen weniger Harn als Flaschenkinder [etwa 24% gegenüber 59% der Milchmenge vom 3. Lebenstag; Reusing[2])]. Die Harnmenge der ersten Lebenstage ist beeinflußt durch den erheblichen Wasserverlust durch die Lunge und Haut (Czerny-Keller), ferner durch das zeitliche Moment der Abnabelung (Reusing). Später abgenabelte Kinder entleeren mehr Urin. Die Harnmenge berechnet man beim *Säugling* mit 68 ccm Urin pro 100 g Nahrung [Camerer[3]), Keller[4])]. Mit steigender Harnmenge nimmt beim älteren Kinde die Anzahl der Harnentleerungen ab. So beobachtete Schanjawski im 1. Monat durchschnittlich 13 Harnentleerungen mit durchschnittlich 24 ccm Urin; Pfeiffer) 18,4 Harnentleerungen mit durchschnittlich 15—30 ccm, mit 6—7 Jahren 7 Harnentleerungen mit durchschnittlich 154 ccm Urin. Bei der fast ausschließlich flüssigen Nahrung der ersten Lebensmonate ist die Anzahl der Harnentleerungen, ebenso die Harnmenge in weitestem Maße von der Trinkmenge abhängig [Pfaundler[5])], ebenso auch von der Temperatur und Feuchtigkeit der Luft [Niemann[6])]. So verhält sich z. B. die Harnmenge zur Perspiratio insensibilis im Sommer etwa wie 1 : 1, im Winter wie 1 : 8—10. Der Urin des gesunden Säuglings zeigt durch-

[1]) Philippson: Inaug.-Dissert. Breslau 1904.
[2]) Reusing: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 1. 1895.
[3]) Camerer: Monatsschr. f. Kinderheilk. Stoffwechsel des Kindes. Tübingen 1898. Zeitschr. f. Biol. Bd. 43.
[4]) Keller: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 36. 1899; Hoppe-Seyl Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 29. 1900; Arch. f. Kinderheilk. Bd. 29. 1900; Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 44. 1897.
[5]) Pfaundler: Berlin. klin. Wochenschr. 1904.
[6]) Niemann: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 81 u. 82. 1915.

schnittlich ein spezifisches Gewicht von 1011—1012 [Czerny-Keller, Martin und Ruge[1])], manchmal sind die Werte auch noch niedriger (1003—1004) [Mayerhofer[2]), Gundobin]. Bei Hypogalaktose wird das spezifische Gewicht entsprechend der geringeren Flüssigkeitszufuhr erhöht (v. Jaschke). In Fällen stärkster Nahrungseinschränkung (Erbrechen!) werden aber hohe Werte für das spezifische Gewicht angetroffen, so etwa 1027 (Noeggerath-Eckstein). Die Niere kann also schon im frühen Säuglingsalter eine volle Konzentrationsarbeit leisten.

Die *Viscosität* des Harns soll nach Mayerhofer im Kindesalter niedriger sein als beim Erwachsenen.

Die *Reaktion des Harns* unterliegt denselben gesetzmäßigen Schwankungen wie beim Erwachsenen, in den ersten Lebenstagen ist sie sauer [Pollack[3]), Martin und Ruge[1]), Cruse[4]), Reusing], hängt dann von der Ernährung sowie vom intermediären Stoffwechsel ab.

Auch die *chemische Zusammensetzung* des Harns wird — entsprechend den Verhältnissen beim Erwachsenen — in weitgehendem Maße von der Art der zugeführten Nahrung bestimmt. Die Besonderheiten des kindlichen Stoffwechsels bringen es aber mit sich, daß die Ausscheidung einzelner Stoffwechselschlacken im Urin doch auf andere Weise erfolgt wie beim Erwachsenen. So scheidet der Säugling nach den Untersuchungen von Keller, Rubner und Heubner nur etwa 40—50% des Nahrungsstickstoffes im Harn aus, und zwar den größten Teil als *Harnstoff* (Langstein-Steinitz, Camerer). Bei Ernährungsstörungen, die ja oft im Säuglingsalter mit acidotischen Stoffwechselumstimmungen einhergehen, ist die *Ammoniakausscheidung* häufig gesteigert [Keller, Bendix[5]), Czerny], normalerweise auch in der ersten Lebenswoche (v. Reuss). Gegenüber dem älteren Kind und dem Erwachsenen scheidet der Säugling eine erhebliche Menge seines Harnstickstoffes als *Aminosäurereststickstoff* aus (Pfaundler), Frühgeborene zeigen diesen Befund manchmal noch monatelang [Goebel[6])]. Die Steigerung dieses Rest-N erfolgt aber erst im Laufe der ersten Lebenswochen [Simon[7]), Goebel]. Goebel nimmt hierfür nicht eine verminderte Oxydation bzw. Desamidierung in der Vorflutniere, sondern eine erhöhte Durchlässigkeit der Säuglingsnieren an. Bei Verdauungsstörungen findet man ferner *Nitrate* und *Nitrite* (Mayerhofer), bei gesunden Brustkindern dagegen nicht. Die *Harnsäure* wird in den ersten Lebenstagen, in denen pathologisch-anatomisch häufig ein „Harnsäureinfarkt" beobachtet werden kann, in sehr erheblichen Mengen ausgeschieden. Nach Birk[8]) zeigt die Harnsäureausscheidung keine gesetzmäßige Abhängigkeit von der Art der eingeführten Nahrung, die Harnsäurebildung ist also im wesentlichen endogenen Einflüssen unterworfen. Auch *Allantuin* und Kreatinin werden beim jungen Säugling beobachtet [Simon, Amberg und Morill[9]), Funaro[10]) u. a. . *Zucker* findet sich sehr häufig im Harn Neugeborener; beim älteren Säugling ist die Lactosurie abhängig von der Zuckertoleranz des Kindes, doch ist dieses bis zum 2. Lebensjahre verhältnismäßig

[1]) Martin u. Ruge: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Frauenkrankh. Bd. 1. 1875.
[2]) Mayerhofer: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 12. 1913.
[3]) Pollack: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 2. 1869.
[4]) Cruse: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 11. 1877.
[5]) Bendix: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 48. 1898.
[6]) Goebel: Zeitschr. f. Kinderheilk. 1922.
[7]) Simon: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 2. 1911.
[8]) Birk: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 9. 1911; Bd. 10. 1912.
[9]) Amberg u. Morill: Journ. of biol. chem. Bd. 3; zitiert nach Langstein: in Pfaundler-Schlossmann, 2. Aufl.
[10]) Funaro: Biochem. Zeitschr. Bd. 10. 1906.

hoch [Tobler-Bessau, Aschenheim[1])]. Bei Hungerzuständen, ebenso bei schweren Störungen des Kohlehydratstoffwechsels treten *Acetonkörper* (Aceton, Acetessigsäure, Oxybuttersäure) im Harn prompt auf. Die Phosphatausscheidung erreicht in den ersten Lebenstagen (erhöhter Gewebszerfall!) hohe Werte, am Ende der ersten Lebenswoche aber sinkt sie (Langstein und Niemann). Sie ist bei Brustkindern geringer als bei Flaschenkindern, und zwar sind die Unterschiede dabei stärker, als dem Unterschied des P-Gehaltes in den Nahrungen entspricht. Arteigene Frauenmilch verbürgt einen besseren P-Ansatz und diese eine geringere Ausscheidung im Urin (Keller). Bei einer Reihe von Erkrankungen ist die Phosphorausscheidung gesteigert. Die *Chlorausscheidung* ist beim Säugling infolge des geringen Gehalts der Nahrung an NaCl niedrig, ähnlich hängt auch die Ausscheidung an Schwefel (Sulfat, Ätherschwefel, neutraler und basischer S) von der Nahrung, und zwar im besonderen von der Größe der Eiweißzufuhr ab [Freund[2])]. Bei schweren Ernährungsstörungen sind die Neutralschwefelmengen vermehrt (Tobler). *Indican* kommt bei gesunden und kranken Säuglingen vor (v. Reuss, v. Jaschke), es wird als Maßstab für die Darmfäulnis verwertet, doch gibt die *Phenolzahl* einen besseren Anhaltspunkt dafür (L. F. Meyer). In ähnlichem Sinne wird auch das Fehlen der Glykuronsäure im Harn des Brustkindes und das Vorhandensein desselben in dem des Flaschenkindes als Fäulnisindicator gedeutet [Mayerhofer[3])]. *Gallenfarbstoffe* fehlen im allgemeinen im Harn Neugeborener, bei den Magendarmstörungen der Säuglinge können sie aber vorhanden sein (Langstein). *Albuminurie* ist gelegentlich bei Störungen des Verdauungskanals und schweren Allgemeinerkrankungen nachweisbar, dann aber auch bei Überfütterung mit Eiereiweiß (Schmitz). Wichtig ist ferner die Albuminurie des Neugeborenen, die in den ersten Lebenstagen auftritt, um dann wieder zu verschwinden (Martin und Ruge, Cruse und Hofmeier, Flensburg, Ewald, Finkelstein). Dabei ist stets der „Essigsäurekörper" (Langstein, Heller) vorhanden. Wahrscheinlich hängt sie mit dem Trauma der Geburt zusammen (v. Jaschke u. a.). Möglicherweise auch mit der sonstigen Umstellung des Stoffwechsels (Bluteindickung, initiale Gewichtsabnahme [Noeggerath-Eckstein]). An *Fermenten* wurden bisher im Säuglingsharn nachgewiesen Pepsin [Borrino[4]), Pechstein[5])], Diastase (E. Mayer) und Lab (Pechstein).

b) Die Faeces.

Im Anschluß an die Geburt und während der ersten 3—4 Lebenstage wird zunächst das schwarzgrüne Meconium ausgestoßen, dessen erster Portion häufig eine gallertige Schleimmasse dem Meconiumpfropf vorgelagert ist (Cramer). Die Farbe wird bei den folgenden Portionen heller (braun bis olivgrün), bis nach dem „Übergangsstuhl" der normale Bruststuhl auftritt. Im ganzen werden etwa 70—90 g Meconium (Camerer), nach anderen Untersuchern auch mehr (Hirsch) ausgestoßen. Das Meconium entsteht, wie die mikroskopische und chemische Beobachtung zeigt, aus den Produkten des verschluckten Fruchtwassers (Lanugohaare), abgestoßenen Darmepithelien sowie aus den Sekreten der Verdauungsdrüsen. So findet man z. B. chemisch reichlich Gallenbestandteile (Bilirubin, Biliverdin, Cholesterin, Taurocholsäure und Glykocholsäure), ferner Fett-

[1]) Aschenheim: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 12. 1911; Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 22. 1921.
[2]) Freund: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 3. 1909.
[3]) Mayerhofer: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 1. 1910.
[4]) Borrino: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 6. 1908.
[5]) Pechstein: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 1. 1910.

säuren und Fette, $2^1/_2$—5% des Trockenrückstandes sind N, $4^1/_2$% der Trockensubstanz Aschenbestandteile, und zwar nach Fr. Müller:

Fe_2O_3	0,87%	SO_3	47,05%
CaO	8,00%	Alkalien	24,24%
MgO	4,32%	Unlöslich in HCl	0,67%
P_2O_5	10,66%		

Das Meconium ist verhältnismäßig reich an festen Bestandteilen (72—80% H_2O, 28—20% Trockensubstanz [Hammarsten]). Mikroskopisch finden sich ferner die sog. Meconiumkörperchen (Huber), die wahrscheinlich geschrumpfte Zellen sind (Hecht). Schon beim $3^1/_2$ Monate alten Fetus füllt das Meconium den ganzen Dünndarm aus, vom 7. Monat ab den ganzen Darmkanal (Gundobin).

Jenseits der Neugeborenenperiode, besonders aber im späteren Säuglingsalter ist der Stuhl, was seine Konsistenz und seine chemische Zusammensetzung anbelangt, in hohem Grad von der Art der zugeführten Nahrung und von der Assimilationsfähigkeit des Kindes abhängig. Erhebliche Abweichungen von der Norm zeigt er bei Ernährungsstörungen auf qualitativer Basis (Nährschäden), oder aber auch quantitativer Art (Hunger, Überfütterung). Stets ist er so dem Arzt bis zu einem gewissen Grad ein Maßstab für den normalen oder aber gestörten Ablauf des Stoffwechsels.

Der *Wassergehalt des Stuhls* steht — wie beim Erwachsenen — abgesehen von der Art der Nahrung und dem Grade der Assimilierbarkeit im umgekehrten Verhältnis zur Geschwindigkeit der Darmperistaltik. Er schwankt nach einer Zusammenstellung von Czerny-Keller zwischen 71,4% und 94,15%. Doch ist die Konsistenz auch von einer Reihe anderer Faktoren beeinflußbar. So tritt z. B. bei Zusatz von reinen Eiweißkörpern zur Milch eine Verschlechterung der Konsistenz ein, bei Eiweißkalkverbindungen eine Besserung. Ähnlich bewirkt auch der mehr oder weniger große Gehalt an Fett in der Frauenmilch bei „normalen" Brustkindern häufig in den ersten Lebenswochen zerhackte und wäßrige Stuhlentleerungen (Gregor, Czerny-Keller). Ebensowenig wie der „salbenartige" Stuhl des Brustkindes die Regel ist, finden wir die typische „goldgelbe" Farbe. Schon nach kurzem Stehen an der Luft tritt eine Veränderung der Farbe nach Grün ein; sie ist beim Brustkind nach Heller und Freudenberg durch die saure Reaktion, durch geringe Phosphatausscheidung und durch katalytische Wirkung zerfallender Zellen bedingt. Während dies aber beim Brustkind ein physiologischer Zustand ist, kann man mit einer gewissen Sicherheit aus der Grünfärbung der Faeces beim Flaschenkind auf eine Gärungsdyspepsie in den oberen Darmabschnitten schließen, namentlich, wenn gleichzeitig eine alkalische Reaktion vorhanden ist (Freudenberg). Die Grünfärbung beruht nach älteren Untersuchungen (Wernstedt) auf einer Oxydation von Bilirubin. Neben den *unverdaulichen Stoffwechselschlacken*, die namentlich nach Gemüsezufuhr beim älteren Säugling einen erheblichen Teil der Trockensubstanz ausmachen, sind es die nicht völlig abgebauten Nahrungsbestandteile, die nicht ausgenützt wurden. Ihre quantitative Analyse wird dadurch erschwert, daß die abgestoßenen Zellelemente des Verdauungskanals, seine Sekrete, besonders aber der Gehalt an Bakterien die Kotanalysen weitgehend beeinflussen. Betragen doch die Bakterienmengen beim gesunden Brustkinde etwa $^1/_3$—$^1/_4$, beim kranken Kind sogar $^2/_3$ der Trockensubstanz des Stuhles. Mit Recht weisen daher Czerny-Keller auf die Bedeutungslosigkeit des Vergleichs zwischen Kot-N und Nahrungs-N hin, da etwa die Hälfte des Gesamtstickstoffs der Faeces auf die Bakterien zu rechnen ist. Unter den unverdauten Nahrungsschlacken haben seit Biedert die *Caseinbröckel*, $^1/_4$—$1^1/_2$ g schwere, grobe, weißgelbliche Flocken, das diagnostische und therapeutische Handeln beeinflußt. Entgegen den früheren

Anschauungen handelt es sich um ein Konglomerat aus Kalkseifen, Epithelzellen, Krystallen, Fetttröpfchen und Eiweißprodukten (Schmidt und Strassburger, Talbot). Daneben kommen auch noch stecknadelkopfgroße *Fettseifenklümpchen* besonders in dyspeptischen Stühlen vor (Ibrahim u. a.).

Die *Fette* im Kot bestehen aus Neutralfett, Fettsäuren und Seifen; sie hängen außer von dem mehr oder weniger großen Fettgehalt der Nahrung von der Abbaufähigkeit des Darmes ab. Das Prozentverhältnis wird durch die Vollständigkeit der Fettresorption und der Fettverdauung bestimmt.

Der Reaktion des Stuhles wurde stets eine besondere Aufmerksamkeit zugewendet. Hier gilt mehr noch als sonst die Überlegung, daß wir in dem Kot stets nur das Endprodukt der verschiedenartigsten Vorgänge vor uns haben. Wissen wir doch (vgl. Kapitel Bakteriologie), daß Gärung und Fäulnis gleichzeitig im Verdauungskanal einhergehen und sich wechselseitig überdecken können. Die titrimetrisch feststellbare Reaktion des normalen Brustmilchstuhls ist meist sauer. Seine aktuelle Reaktion beträgt nach:

Ylppö	$p_H = 4.6$ 5.2
Eitel[1])	4,0—6,0
Freudenberg und Heller . . .	5,5—7,4

Durch Zusatz von Eiweißkalkpräparaten, aber nicht reiner Eiweißpräparate, wird unter Änderung der Konsistenz, Farbe und Bakterienflora die Reaktion des Stuhles nach der alkalischen Seite verschoben (Freudenberg und Heller).

Bei unnatürlicher Ernährung ist die Acidität in weitestem Maße abhängig von der Art der Nahrung; sie wird zu therapeutischen Zwecken in diesem Sinne beeinflußt. Bei schwerer Dyspepsie mit reichlicher Schleim- und Darmsaftausscheidung wird, wie schon erwähnt, der ursprünglich saure Gärungsstuhl gelegentlich alkalisch.

c) *Der Gasstoffwechsel.*

Die Atembewegungen des Neugeborenen werden erst nach der Geburt ausgelöst. Die Annahme einer „*intrauterinen Atmung*“ [Ahlfeld[2]), Reifferscheid[3])] hat — wie wir an anderer Stelle ausgeführt haben — keinerlei Berechtigung. Der *Atmungstypus der Säuglinge* zeigt erhebliche Schwankungen, er wird von einer Reihe von Faktoren beeinflußt (Schlaf, psychische und physische Reize [Czerny, Eckstein und Rominger]), ebenso die *Atmungsfrequenz*. Sie beträgt nach unseren Untersuchungen beim Säugling innerhalb des 1. Jahres 37—49 Atemzüge pro Minute (Grenzwerte 30—70 pro Minute). In besonderem Grade sind Frühgeburten Schwankungen der Atmung ausgesetzt, sowohl was die Frequenz als auch den Atemtypus anbelangt. Wir konnten bei ihnen mit unserer Methode der graphischen Registrierung periodisch an- und abschwellende Atembewegungen feststellen, die unter Umständen zu exspiratorischem Stillstand führten und eine gewisse Ähnlichkeit mit der Cheyne-Stokesschen Atmung aufweisen. Auch auf die Bedeutung der *Zwerchfellatmung* für den Säugling konnten wir ebenfalls an Hand unserer Untersuchungen hinweisen, desgleichen auf die verschiedenen Zwerchfelleinstellungen, die über wechselnde Zeiten hindurch, etwa im Anschluß an Schreien u. a. eingehalten werden. Stets wird dabei die „optimale Thoraxeinstellung“ erstrebt. Änderungen des *Atmungstypus* unter pathologischen Verhältnissen, z. B. bei Erkrankungen der Luftwege bzw. der Lungen, zeigen ebenfalls gewisse Gesetzmäßigkeiten, desgleichen die „große

[1]) Eitel: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 16. 1917.
[2]) Ahlfeld: Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 21. 1915.
[3]) Reifferscheid: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 1. 1911; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 140. 1911.

Atmung" (Kussmaul) bei schweren Stoffwechselerkrankungen, bei der alimentären Intoxikation (Finkelstein u. a.) oder „bei cerebralen Erkrankungen" (Meningitis tuberculosa [Eckstein-Rominger]). Das *Atemvolum* junger Säuglinge beträgt nach unseren Untersuchungen durchschnittlich 10—13 ccm, steigt bis gegen Ende des 2. Trimenon bis auf 18 ccm, im zweiten Halbjahr bis auf 30 ccm. Bei der „großen Atmung" findet man eine Steigerung auf das 3—4fache. Das zeigt sich am auffallendsten bei dem *„relativen Atemvolum"* (d. h. Atemvolum pro kg und Minute). Dieses beträgt nämlich beim normalen Säugling 100 bis 200 ccm. Bei der alimentären Intoxikation aber bis 500 ccm, obwohl die Atmung verlangsamt ist. Auch Frühgeburten zeigen ein relatives Atemvolum bis über 500 ccm. Das *„absolute Atemvolum"*, d. h. das Atemvolum pro Minute, zeigt innerhalb des 1. Lebensjahres Werte zwischen 600—1000 ccm; entsprechende Störungen finden sich unter pathologischen Bedingungen (alimentäre Intoxikation ferner bei Pneumonien; hier wird die Verkleinerung des Atemvolums durch die Steigerung der Atmungsfrequenz sogar überkompensiert).

Besonderheiten im Chemismus der Atmung gegenüber dem des Erwachsenen sind nicht zu erwarten. Naturgemäß wird die Ablüftung durch die Lunge, ebenso auch die Abgabe an Wasserdampf von der Größe des relativen Atemvolums beeinflußt, was bei bestimmten Erkrankungen (z. B. bei der Pneumonie, ebenso auch bei der alimentären Intoxikation), beim jungen Kind überhaupt bei seinem labilen Wasserwechsel von größter Bedeutung ist.

Der *respiratorische Stoffwechsel* ist ja nur ein Ausdruck des Gesamtstoffwechsels. Entsprechende Untersuchungen haben wir schon an anderer Stelle ausführlich besprochen (s. S. 1295). Bei den Untersuchungen von neugeborenen Kindern [Birk-Edelstein[1])] stellte sich die bemerkenswerte Tatsache heraus, daß der „physiologische Gewichtsverlust" der ersten Lebenstage nicht durch die Auswurfstoffe (Meconium, Harn, Nabelschnurrest) bedingt ist, daß vielmehr das von der Haut und von den Lungen abgegebene Wasser sowie auch in geringerem Maße die Einschmelzung an Körpergewebe diesen Gewichtsverlust herbeiführen. Die Berechnungen von Birk-Edelstein wurden von Pfaundler einer Prüfung unterzogen und verbessert. Dasselbe Schicksal traf aber auch die Pfaundlerschen Zahlen, und zwar durch Czerny-Keller. Die prozentualen Gewichtsverluste belaufen sich am 2. Lebenstage auf:

Meconium	2,0%	Körpersubstanz	13,3%
Urin	10,0%	Wasser (per respiratio insensibilis)	74,6%.

Es wird während der Neugeborenenperiode hauptsächlich Fett verbrannt.

d) Bakteriologie des Magendarmkanals.

Adam: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 87. 1922; Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 101. 1923. — Bardt u. Beifeld: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 72. 1910. — Bessau u. Bossert: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 89. 1919. — Blühdorn: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 13. 1916; Bd. 18. 1920. — Bossert u. Leichtentritt: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 92. 1920. — Czerny u. Moser: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 38. 1894. — Escherich: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 49. 1899; Bd. 52. 1900. — Freudenberg u. Heller: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 94. 1921. — Hahn: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 11. 1913; Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 77. 1913. — Langstein u. Steinitz: Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 7. 1906. — Lust: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 77. 1913. — Mertz: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 18. 1920. — Metschnikoff: Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 28. 1914. — Moro: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 52. 1900; Bd. 61. 1905; Bd. 84. 1916; Bd. 88. 1918; Münch. med. Wochenschr. Bd. 66. 1919. — Passini: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 88. 1911. — Scheer: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 92. 1920; Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 29. 1921. — Sittler: Die wichtigsten Bakterientypen der Darmflora beim Säugling. Würzburg 1909. — Tissier: Recherches sur la flore intestin. de nouriss. Paris 1900. — Nobécourt: Les infect. digestives des nourissons. Paris 1905.

[1]) Birk u. Edelstein: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 9. 1910.

Der Ablauf der Ernährungsvorgänge wird auf das nachhaltigste beeinflußt von den im Verdauungskanal lebenden Bakterien. Ihre Lebenstätigkeit wird aber umgekehrt wieder durch die ersteren in weitem Maße beherrscht.

Der Magendarmkanal des Neugeborenen ist unter normalen Verhältnissen so gut wie bakterienfrei. Die Besiedelung mit den nach Buchners Ausdruck „erhaltungsmäßigen" Darmbakterien erfolgt sehr schnell, nämlich innerhalb 3—10—20 Stunden, und zwar in erster Linie vom Mund, in zweiter vom After her. Sie entstammen zum Teil den mütterlichen Geschlechtsorganen (Vaginalsekret) und der Atmungsluft und werden in der Hauptsache beim Saugen, also mit der Nahrung, auch wenn diese selbst wie die Frauenmilch keimfrei ist, aufgenommen.

Trotz der großen Mannigfaltigkeit der Bakterien, die auf den beiden Wegen in den Magendarmtraktus eindringen können, sehen wir unter normalen Verhältnissen sich doch nur immer wieder gewisse Arten von Keimen ansiedeln, in einer nach Zahl und Art für die einzelnen Abschnitte des Verdauungskanals ziemlich gesetzmäßigen Weise. Von der primären Einsaat von Keimen werden also nur bestimmte Arten, ja Stämme zu Dauerbewohnern, deren Lebenstätigkeit und Lebensfähigkeit offenbar allmählich so weit gesteigert wird, daß es, wie z. B. Versuche von Mertz zeigen, bei einigen Monaten alten Säuglingen nur sehr schwer gelingt, andere Stämme, etwa durch Verfütterung anzusiedeln. Sehen wir von dem Eindringen hochvirulenter pathogener Keime, als einem immerhin seltenen unglücklichen Zufall ab, so ist nach alledem weniger die Art der primären Einsaat für die Entwicklung der Darmflora wichtig als vielmehr das Ansiedelungsgelände, also der Nährboden. Dieser wird gebildet von dem Chymus, der nun je nach der Zusammensetzung der Nahrung, aber auch je nach dem Ablauf der Verdauung einer bestimmten Bakterienart günstige oder ungünstige Lebensbedingungen bietet. Dabei ist anzunehmen, daß die Schleimhaut entsprechend ihrer anatomischen und funktionellen Integrität der Bakterienbesiedelung Vorschub leisten oder sie zu verhindern imstande ist. Schließlich werden die in einem bestimmten Abschnitt des Verdauungskanals angegangenen Keime einer anderen Bakterienart den Nährboden streitig machen.

Es lassen sich nun gewisse Gesetzmäßigkeiten in der Entstehung der Darmflora unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen beim jungen Kinde feststellen. Unter allen den genannten Einflüssen auf die Bakterienbesiedelung sind zwei von besonderer Bedeutung, einmal der Einfluß der Zusammensetzung der Nahrung, sodann die funktionelle Beschaffenheit der einzelnen Abschnitte des Verdauungstraktus. Davon ist die erstere für die Entwicklung der Keime bei der Gleichartigkeit der Nahrung in dieser Altersstufe so gleichwirkend und so wohlbekannt, daß aus der Beobachtung der Flora mit einiger Sicherheit z. B. die Ernährung mit Frauenmilch von der mit Kuhmilch unterschieden werden kann. Feinere Unterscheidungen allerdings, also etwa nach einzelnen Nahrungskomponenten, sind mit unseren heutigen Methoden nicht durchführbar. Die sorgfältige Untersuchung der Keime nach Besiedelungsort und Besiedelungsart erlaubt gewisse Schlüsse auf die funktionelle Integrität der einzelnen Abschnitte des Verdauungskanals. Sehen wir von den durch gröbere Änderungen der Nahrungszusammensetzung regelmäßig erzielbaren Beeinflussung der Bakterienbesiedelung ab, so können wir sagen, daß der Verdauungstraktus in seinen einzelnen Abschnitten seine Flora selbst steuert. Diese Selbststeuerung ist der Ausdruck der normalen Tätigkeit der Schleimhäute des Verdauungskanals, und wir sehen sie erst unter den Einflüssen der Krankheit versagen.

Ein Beispiel dafür bietet die Soorbesiedelung der Mundhöhle des Säuglings. Obwohl der Soorpilz fast stets auch beim gesunden Kind gefunden wird, entwickelt sich der Soor-

rasen nur bei kranken Säuglingen. Während man den Soor früher als eigene primäre Infektionskrankheit der Kinder, Greise und aller Kachektischen, Schwerkranken auffaßte, ist er heute für uns nur ein Symptom des Darniederliegens der normalen Tätigkeit der Schleimhaut, also etwas Sekundäres. Dieses Beispiel lehrt uns, worauf in anderem Zusammenhang noch einzugehen sein wird, daß wir aus der Tatsache der physiologischen Keimbesiedelung bestimmter Darmabschnitte, wie das vielfach geschieht, noch nicht darauf schließen dürfen, daß es sich hierbei unbedingt um eine „primäre" Infektion zu handeln braucht.

In der Mundhöhle finden sich schon wenige Stunden nach der Geburt beim Neugeborenen meistens die verschiedenartigsten, aus den mütterlichen Geschlechtsorganen stammenden Keime, wie Pneumokokken, Coli, Staphylokokken und Luftsaprophyten. Mit dem Beginn des Saugens an der Brust treten die auf der Haut des Erwachsenen ständig vorkommenden Keime, nämlich in der Hauptsache der Staphylococcus albus und aureus, auf. Der Soorpilz wird, davon war oben schon die Rede, ebenfalls häufig in der Mundhöhle der Säuglinge angetroffen, ohne daß es zu einer Soorerkrankung kommt. Handelt es sich um unnatürlich ernährte Kinder, so ist, abgesehen von den üblichen in der Milch vorkommenden Saprophyten, selbstverständlich auch die Möglichkeit einer Einschleppung von pathogenen Keimen gegeben.

Alle diese verschiedenen Keime kommen in der Mundhöhle des jungen Kindes nebeneinander vor, ohne daß sie, und das scheint besonders wichtig, auf den Ablauf der Verdauungsvorgänge, die ja im Munde beginnen, einen größeren Einfluß gewinnen.

Bei der fortwährend durch Lutschen an den Fingern, an der Brust, sogar an der eitrig infizierten Mastitisbrust sich bietenden Gelegenheit zum Eindringen von Keimen ist es merkwürdig, daß die primäre bakterielle Infektion der Mundhöhle beim jungen Kind verhältnismäßig selten vorkommt. Man hat hierfür die mechanische Reinigung durch die Zunge und durch die alle paar Stunden bei der Nahrungsaufnahme vor sich gehende Abschwemmung der Bakterien in den Magen verantwortlich machen wollen. Wie das Beispiel des Soors zeigt, ist aber auch bei Erhaltensein dieser mechanischen Reinigung eine Keimansiedelung möglich, und zwar dann, wenn die funktionelle oder auch anatomische Integrität der Mundschleimhaut gestört ist (*Schleimhautverletzung beim Auswischen des Mundes führt fast stets zu Soorerkrankung bzw. zu anderen lokalen Infektionen*).

Erst mit dem Zahndurchbruch nimmt die Zahl der Mundbakterien erheblich zu und es treten neue Arten wie Leptothrix und fusiforme Bakterien auf.

Von wesentlich größerer Bedeutung für die Beurteilung des Ablaufs der Verdauungsvorgänge als die Bakterien der Mundhöhle sind die im Magen vorkommenden Keime. Aus Leichen- und neuerdings aus Magensondenuntersuchungen, die von verschiedenen Autoren (Escherich, Tissier, Moro, Bessau und Bossert, Scheer u. a.) vorgenommen wurden, geht hervor, daß zwar auch im Magen des gesunden Säuglings verschiedene Bakterienarten vorkommen, *daß aber im allgemeinen eine kulturell nachweisbare Bakterienflora darin fehlt.* Die spärlich vorhandenen Keime sind in der Hauptsache Enterokokken, dann Staphylokokken, Hefe und Sarcine, während nur ganz vereinzelt Bakterien der Coli-lactis-aerogenes-Gruppe und gramnegative Diplokokken aufgefunden werden. Wenn eine kulturell nachweisbare Magenflora auftritt, so sind diese Keime nach den Feststellungen von Bessau und Bossert und Scheer vom Duodenum aus eingewandert. Es handelt sich dann fast stets um die anscheinend nur unter krankhaften Verhältnissen vorkommenden Chymusinfektionen mit den aus den oberen Darmabschnitten stammenden Colibakterien. Für die im klinischen Experiment gewählten Versuchsbedingungen mit einwandfreier Milch kommt allerdings der endogene Infektionsmodus vom Duodenum her wohl als einziger in Frage. Außerhalb der Anstalten aber ist es nach unseren eigenen Beobachtungen, die sich mit denen von Finkelstein, Holst und solchen älterer Autoren [Literatur s. Escherich] decken, durchaus nicht von der Hand zu weisen, daß daneben eine exogene Keimwanderung z. B. auch von Coli durch die Milch oder durch Kontakt eine Rolle spielen kann. Für die Keimarmut

des Magens wurde schon immer der Säuregehalt des Mageninhalts verantwortlich gemacht [LANGERMANN[1])], und es ließ sich nachweisen, daß die im Duodenum angegangene Bakterienaussaat nur solange auch im Magen bestehen kann, als dessen Durchsäuerung eine niedrige ist. Während die Enterokokken sich wenig säureempfindlich zeigen und somit als die obligaten Magenbewohner gelten können, töten die nach jeder Mahlzeit beim Gesunden periodisch auftretenden hohen Säuregrade bis zu $(H') = 20—60 \cdot 10^{-5}$ die Bakterien der Coligruppe ab. Normalerweise wird, wahrscheinlich schon durch die rechtzeitig und vollständig erfolgende Magenentleerung, die Chymusinfektion verhindert (BESSAU und BOSSERT). Während es somit nur unter pathologischen Verhältnissen zu einer Einwirkung der Bakterien bei den Verdauungsvorgängen im Magen kommt, *spielen die Bakterien bei der Nahrungsverarbeitung im Darm eine wichtige Rolle.* In erster Linie ist es die Zuckeraufspaltung, die von bestimmten Gärungserregern besorgt wird und in zweiter Linie die Eiweißzersetzung, während die bakterielle Fettabspaltung nur geringfügig ist.

Die ersten grundlegenden Untersuchungen über die für die Verdauungsvorgänge so bedeutungsvolle Tätigkeit der Keime im Säuglingsdarm stammen von ESCHERICH.

Der obere Dünndarm ist keimarm. Erst in den unteren Dünndarmabschnitten treffen wir die typischen Darmbakterien an, die sich im Dickdarm außerordentlich vermehren. Naturgemäß ist die Dickdarmflora am besten untersucht; sie ist für die verabreichte Nahrung bis zu einem gewissen Grade kennzeichnend. So finden wir eine auffallend gleichmäßige Zusammensetzung der Dickdarmflora bei dem mit Frauenmilch ausschließlich ernährten Kind: den Bac. bifidus und den Bac. acidophilus neben Enterokokken, während nach Kuhmilchfütterung ein Bakteriengemisch von diesen Keimen mit Bac. lactis aerogenes und Bact. coli mit überwiegend letzteren im Stuhlbild auftritt. Daneben werden noch Köpfchenbakterien, der unbewegliche Buttersäurebacillus, der fäulniserregende Buttersäurebacillus u. a. im Kulturverfahren gewonnen (ESCHERICH, TISSIER, MORO, SITTLER, Zusammenstellung bei TOBLER-BESSAU).

Im Darm des gesunden Brustkindes finden wir also in der Hauptsache Gärungserreger, und zwar entwickelt sich „die physiologische Stuhlflora des Brustkindes" auch bei Ernährung mit sterilisierter Frauenmilch, ein Zeichen dafür, daß der Bac. bifidus nicht etwa mit der Brustmilch erst eingeführt wird. Er ist schon im Meconium vorhanden. Die Bifidus-Acidophilusflora im Dickdarm ist nun aber keineswegs als eine spezifische Leistung der Frauenmilch anzusehen, wir finden sie auch unter bestimmten Umständen bei künstlich ernährten Kindern in derselben Reinheit vor, nämlich dann, wenn schwer resorbierbare Zuckerarten, also Milchzucker und z. B. Malzextrakt, verfüttert werden [HARTJE[2])]. Weiterhin ist der Gehalt des Chymus an Eiweißabbaustufen, Fetten und Salzen auf die Entwicklung der „physiologischen Flora" von Einfluß (MORO, BARDT und BEIFELD, BLÜHDORN, FREUDENBERG und HELLER).

Daß die Reaktionsverhältnisse der verschiedenen Besiedelungsorte für die verschiedenen Keime jeweils etwa dem Optimum der im Reagensglas gefundenen Wasserstoffionenkonzentration entsprechen, wie neuere Untersuchungen betonen, ist nicht weiter verwunderlich, soweit es sich um reine Floren handelt.

Im Dickdarm des mit Kuhmilch ernährten Säuglings finden wir nun zwar im allgemeinen dieselben Bakterienarten wie beim Brustkind, hier überwiegen aber, abgesehen von den in bestimmter Weise mit schwer vergärbaren Zuckern und Mehlen gefütterten Kindern, die Bakterien der Lactis-aerogenes-Gruppe

[1]) LANGERMANN: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 35. 1893.
[2]) HARTJE: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 72. 1910.

insonderheit das Bact. coli commune. Die Gärung ist gering und beschränkt sich im wesentlichen auf den unteren Dünndarm, während wir im Dickdarm vorwiegend Fäulnis und also auch überwiegend Fäulniserreger finden. Die Aminosäuren werden durch die letzteren, die Anaerobier sind, in Fettsäuren und p-Kresol, Indol und Skatol zerlegt. Ein Teil dieser Produkte wird resorbiert und im Harn gepaart mit Ätherschwefelsäuren und Glykuronsäuren ausgeschieden. Bei Brustkindern fehlen diese Fäulnisprodukte im Harn fast stets. Dies ist ein weiterer Beweis für das Überwiegen der Darmgärung unter physiologischen Verhältnissen. Bei dem Kuhmilchkind sehen wir nun Gärungs- und Fäulnisprozesse im Darm nebeneinander herlaufen, und zwar findet die Gärung in der Hauptsache im unteren Dünndarm statt, im Dickdarm die Eiweißfäulnis. Bis zu einem gewissen Grade sind Gärung und Fäulnis antagonistische Prozesse, die, so dürfen wir annehmen, beim gesunden unnatürlich ernährten Kind auf die genannten Darmabschnitte beschränkt, einander steuern. Schiff und Kochmann konnten im Reagensglasversuch den Nachweis erbringen, daß je nach den Bedingungen die Colibakterien sowohl Gärung als auch Fäulnis hervorzurufen imstande sind. Für die Aufrechterhaltung dieses labilen Gleichgewichtes ist in erster Linie die Chymuszusammensetzung maßgebend. Je nachdem gärfähige oder fäulniserregende Nährstoffe dargereicht werden, wird der eine oder der andere Prozeß die Oberhand gewinnen. Diese Beeinflußbarkeit der Tätigkeit der Darmbakterien im Groben durch die Zusammensetzung der Nahrung ist naturgemäß für die Praxis der Diätetik des gesunden und kranken Kindes von der größten Bedeutung.

Als gärungsfördernde und zugleich die Peristaltik beschleunigende Nährstoffe kommen praktisch alle Kohlenhydrate in Betracht. Nach der Stärke ihrer Wirkung geordnet sind in erster Linie die Zucker zu nennen, und zwar der Milchzucker, der Malzzucker (vorwiegend in Form des Malzextraktes angewandt), der Rohrzucker und die wenig gärfähigen Maltose-Dextringemische (in Form des Soxhletschen Nährzuckers oder der Nährmaltose). In zweiter Linie kommen die Mehle in Frage, nämlich das Hafermehl, das Weizenmehl, das Gerstenmehl und das Maismehl (als Maizena oder Mondamin). Schließlich sind noch die in der Molke enthaltenen Alkalisalze hierher zu rechnen.

Demgegenüber steigert ein erhöhtes Eiweißangebot die Fäulnisprozesse, namentlich bei Anwesenheit von Kalksalzen und Fett. Hierbei ist zweifellos die damit hervorgerufene reichliche Absonderung von Darmsaft von Wichtigkeit. Dieser verstärkt die alkalische Reaktion und leistet damit den Fäulnisvorgängen Vorschub. Die fäulniserregenden Nährstoffe führen eine Verlangsamung der Peristaltik herbei.

Erscheint es somit zunächst einfach, durch die Zusammensetzung der Nahrung die Bakterientätigkeit im Darm des Säuglings zu regeln, so ist dabei zu bedenken, daß diese Beeinflussung nur eine verhältnismäßig sehr grobe ist. Sie erstreckt sich einmal nicht auf die Tätigkeit bestimmter Bakterien, und erzielt weiterhin die Förderung ihrer Lebensäußerungen in bestimmten Darmabschnitten nur sehr unvollkommen. Neben der Nahrungszusammensetzung wirken ja aber auch noch eine Reihe anderer Faktoren, teils auf die Chymuszusammensetzung, teils auch unmittelbar auf die Bakterientätigkeit ein. Nach alledem kann also von einer völligen Beherrschung der Darmbakterientätigkeit durch die Diätetik nicht die Rede sein.

Trotz dieser Unvollkommenheit ist aber die Beeinflussung der bakteriellen Vorgänge durch Änderung der Nahrungszusammensetzung ein Umstand von größter praktischer Bedeutung. Im Hinblick auf das Überwiegen der Gärung im Darm des gesunden Brustkindes erscheint es angezeigt, bei unnatürlicher Ernährung diese Verhältnisse nachzuahmen und die künstliche Nahrung so lange mit den zu Gebote stehenden gärungsfördernden Kohlenhydraten und Alkalisalzen anzureichern, bis ein ähnlicher Grad von Säuregärung im Dickdarm er-

reicht ist, wie beim frauenmilchernährten Kind, bis also die Stühle stark saure Reaktion zeigen. In der Tat können wir, wie oben schon bemerkt wurde, z. B. durch Malzextraktzugabe, aber auch durch Ernährung mit gesäuerter Milch oder Buttermilch einen solchen Reaktionszustand im Dickdarm mit sauren Stühlen erzielen, daß eine acidophile Flora angeht (Hartje). Die klinische Beobachtung zeigt aber, daß die Erzwingung dieser Gärungsvorgänge im Dickdarm zur Erreichung eines allen Anforderungen genügenden Gedeihens des unnatürlich mit Kuhmilch oder Ziegenmilch ernährten Säuglings nicht notwendig ist und weiter, daß derartige Nahrungsgemische nicht in jedem Falle ungefährlich sind.

Nach den neueren Forschungen von Moro und Bessau und ihren Mitarbeitern ist die Beschränkung der Bakterienbesiedelung auf den untersten Abschnitt des Dünndarms und auf den Dickdarm das wesentliche für den normalen Ablauf der Verdauungsvorgänge. Durch eine im obigen Sinne gärungsfordernde Nahrungsmischung wird aber offenbar, je nach den übrigen, die Chymuszusammensetzung beeinflussenden Faktoren, von Fall zu Fall eine diese Darmabschnitte überschreitende bakterielle Gärung hervorgerufen, die zu abnormen Verhältnissen, also zu Ernährungsstörungen mit Durchfällen führt. Infolge dieser Unzulänglichkeit, die Gärungsprozesse streng zu lokalisieren, begnügen wir uns im allgemeinen beim gesunden Flaschenkind damit, ein Übermaß von Fäulnis, das zu Verstopfung und mangelhafter Resorption mit den Erscheinungen des sog. Milchnährschadens führt, durch entsprechende Kohlenhydratzufuhr zu beseitigen. Wir erreichen damit, daß Fäulnis- und Gärungsprozesse trotz alkalischer Dickdarm- bzw. Stuhlreaktion nebeneinander herlaufen, und daß die Bakterienbesiedelung auf die untersten Darmabschnitte beschränkt bleibt.

Hiermit kommen wir zur Besprechung der *Darmflora unter pathologischen Verhältnissen der Ernährung*, also bei den Ernährungsstörungen. Von jeher hat man nach spezifischen bakteriellen Erregern der chronischen, namentlich aber auch der akuten Ernährungsstörungen, wie z. B. beim akuten Brechdurchfall der Säuglinge, gesucht, ist jedoch nicht zu einem positiven unbestrittenen Ergebnis gekommen. Zwar wurden immer wieder bestimmte Bakterien als Erreger von derartigen Erkrankungen angesprochen, wie z. B. die Streptokokken und Streptobacillen (Escherich, Marfan, Nobécourt) oder der Pyoceanus oder der Bac. proteus (Metschnikoff) oder der Gasbacillus (Passini), jedoch ließ sich zeigen, daß dieselben Mikroorganismen auch im Darm gesunder, gut gedeihender Kinder vorkommen, während sie umgekehrt bei vielen anderen Ernährungsstörungen mit denselben schweren Erscheinungen fehlen. Handelt es sich allerdings um dem gesunden Darm fremde, pathogene Keime, wie z. B. Dysenterie-, Paratyphus- oder Typhusbacillen, so ist die Annahme, daß die vorliegende Erkrankung, auch wenn sie unter dem gewöhnlichen Bilde einer der häufig vorkommenden Ernährungsstörungen verläuft, durch die exogene Infektion mit diesen Erregern entstanden ist, nicht von der Hand zu weisen. Diese Fälle bilden aber immerhin die Ausnahme, und wenn man überhaupt eine primäre Infektion für die akuten Ernährungsstörungen des Säuglings, besonders für den akuten Brechdurchfall oder die Sommerdiarrhöe verantwortlich machen will, wie bei den obenerwähnten Nahrungsinfektionen (z. B. stark colihaltige Milch), so bleibt nach den bisher erwiesenen bakteriologischen Befunden bei der großen Mehrzahl dieser Kinder nichts anderes übrig, als eine „endogene" Infektion anzunehmen. Eine solche könnte so zustande kommen, daß eine bestimmte Art der auch normalerweise im Darm vorhandenen Keime eine Virulenzsteigerung erfährt, eine Annahme, die mit den uns zu Gebote stehenden Untersuchungsmethoden nicht einwandfrei erwiesen ist. Eine zweite Möglichkeit, die gerade in neuester Zeit erwogen und

durch sorgfältige Untersuchungen als wahrscheinlich hingestellt wurde, ist die der endogenen Keiminvasion (Moro, Bessau und ihre Mitarbeiter). Nach dieser Lehre steigen die sich unter normalen Verhältnissen nur in den untersten Darmabschnitten üppig vermehrenden Darmbakterien, insonderheit die Colibakterien in die oberen, sonst nahezu keimfreien Dünndarmabschnitte und bis in den Magen hinauf, und es kommt somit zu einer pathologischen endogenen Chymusinfektion. Ist aber erst diese Keimbesiedelung der oberen Darmabschnitte erfolgt, so kommt es zu abnormen bakteriellen Zersetzungen, nämlich zur Bildung von Säuren und, worauf Moro das Hauptgewicht legt, zur Entstehung toxischer Eiweißschlacken, Polypeptiden. Diese abnormen Stoffwechselprodukte werden resorbiert und verursachen die Allgemeinvergiftung. Die Colibakterien werden nach Moro, besonders nach Verfütterung sehr zuckerreicher Nahrungsgemische, in den Dünndarm angelockt. Diese Lehre läßt die Möglichkeit einer einfachen Vermehrung der im Dünndarm physiologischerweise nur spärlich vorhandenen Keime der Coli-lactis-aerogenes-Gruppe offen. Sie verträgt sich auch mit der Anschauung einer exogenen Coliinfektion und der einer einfachen Virulenzsteigerung. Sie legt das Hauptgewicht auf die Infektion des Chymus mit den gewöhnlichen Darmbakterien in Abschnitten des Verdauungskanals, die unter normalen Verhältnissen nahezu keimfrei sind. Durch Nachuntersuchungen ist die Keimbesiedelung des Dünndarms und Magens, insbesondere mit Colibakterien bei den akuten Ernährungsstörungen heute erwiesen und die Keimarmut des oberen Dünndarms beim Gesunden, wie oben schon angeführt wurde, desgleichen sichergestellt. Damit ist das Vorhandensein einer „endogenen Infektion" bei den akuten Durchfallserkrankungen als wichtiger, nachweisbarer pathologischer Befund festgelegt. Ob nun diese endogene Infektion die Ursache der genannten Ernährungsstörungen ist, und ob also in der Tat dabei die Bakterien die entscheidende Rolle spielen, ist aber damit noch keineswegs erwiesen. Es ist ebensogut möglich, daß die auf verschiedenen Ursachen beruhenden Störungen der normalen Tätigkeit der einzelnen Ernährungsorgane der endogenen Infektion erst den Boden bereitet und daß diese nur eine Folgeerscheinung ist.

Zu ähnlichen Schlüssen kommt Adam, der die einseitige Entwicklung bestimmter Colirassen, nämlich der „Dyspepsiecoli", bei akuten Ernährungsstörungen beschrieben hat, die sich biologisch von den Normalcolirassen (aus Frauenmilchstuhl) unterscheiden lassen. Diese besonders gärungstüchtigen Colistämme entwickeln sich nach Adam erst nach „Stoffwechselstörungen infolge exogener oder endogener Schädigungen" des Organismus. Sie sind also gewissermaßen Nosoparasiten.

Nach alledem kann man nach den bisher vorliegenden Untersuchungen für die Mehrzahl der Ernährungsstörungen im Säuglingsalter — abgesehen von den obenerwähnten Ausnahmefällen — den immer wieder nachgewiesenen Bakterien der Coli-lactis-aerogenes-Gruppe eine primäre ätiologische Bedeutung in der Pathogenese nicht zuerkennen.

Im Zusammenhang damit müssen wir auf die weiteren Ausführungen Moros in bezug auf die Identität des schweren akuten Brechdurchfalls mit einer Polypeptidvergiftung der Eiweißabbauprodukte kurz eingehen. Daß in der Tat bei eiweißreichen Nahrungsgemischen Polypeptide und insonderheit Amine im Darm auftreten, steht fest (Meyer-Rominger). Jenseits der Darmwand dagegen konnten sie bisher nicht nachgewiesen werden, trotzdem nach den Untersuchungen von Langstein und Steinmetz, Hayashi, Lawatschek, Lust und Hahn bei den schwerkranken Säuglingen mit einer abnormen Darmdurchlässigkeit zu rechnen ist. Geht man von der Annahme aus, daß Amine jenseits der Darmwand auftreten, so werden diese, wie aus den Tierversuchen von Guggenheimer hervorgeht, von der Leber entgiftet. Ist aber die Leber nicht mehr in der Lage, das aus der Pfortader ihr zugeführte Amin zu entgiften, so tritt als Zeichen der Aminvergiftung dieses im Harn der vergifteten Tiere auf. Da es auch bei schweren alimentären Intoxikationen nie gelungen

ist, im Harn Amine nachzuweisen (Meyer-Rominger), so steht der Beweis, daß es sich bei den schweren Brechdurchfällen um Polypeptidvergiftungen handelt, aus.

Zieht man den Umstand zur Erwägung, daß pathogene Keime, wie z. B. die Dysenteriebacillen, zu Erkrankungen führen, die ganz unter dem Bilde der akuten Ernährungsstörungen verlaufen können (Göppert, Hotzen, Slawik, Vogt, Schulz, Bascho u. a.), so steht die wichtige Rolle, welche die Darmbakterien bei der Pathogenese der Ernährungsstörungen spielen, außer Zweifel. Nach alle dem Ausgeführten liegen aber die Verhältnisse nur dann einfach, wenn es sich um *exogene Infektion mit pathogenen Keimen* handelt. Nur in diesem Fall sind wir nach den bisher vorliegenden Untersuchungen und Beobachtungen berechtigt, eine primäre Infektion des Magendarmkanals anzunehmen. In den übrigen Fällen aber — und das ist die Mehrzahl — ist die endogene Infektion offenbar nur eine Folge vorausgegangener Schädigung. In den Vordergrund tritt also die Frage nach der Störung der Tätigkeit der Ernährungsorgane, der erst die bakterielle Invasion nachfolgt. Sie kann, braucht aber nicht der Erkrankung das Gepräge einer Infektionskrankheit zu geben. Im übrigen wird auch bei einer exogenen Infektion mit pathogenen Keimen, insofern es sich nicht um eine Masseninfektion mit hochvirulenten Keimen handelt, das Angehen der Infektion von Zustand und Tätigkeit der gesamten Organe des Verdauungsapparates abhängen. Sie ist somit eine Frage des Durchseuchungswiderstandes. So sehen wir, daß den Darmbakterien bei den Ernährungsstörungen des Säuglings von Fall zu Fall eine verschiedene Bedeutung zukommt. In einer kleinen ersten Gruppe von Fällen sind sie als die primär unbestrittenen Erreger anzusehen, in einer zweiten gewinnen sie im Verlauf der Erkrankung die Oberhand und entscheiden den weiteren Verlauf und Ausgang, während sie in einer dritten, aller Vermutung nach, wohl größten Gruppe von Fällen ihren Wirkungskreis und ihr Tätigkeitsfeld ausdehnen, ohne daß diesem Vorgang eine größere Bedeutung als die eines Symptoms beizumessen wäre. Einen Beleg für diese Auffassung bildet u. a. die Tatsache, daß bei schwerkranken Säuglingen Bakterien, z. B. der Coligruppe, im strömenden Blut auftreten (Czerny und Moser, Bossert und Leichtentritt). Auch in diesen Fällen ist die Bedeutung der Bakteriämie eine von Fall zu Fall verschiedene, und meist ist sie nur ein Symptom der Schwere der Erkrankung ohne ursächlichen Wert. Aus alledem geht hervor, daß die Untersuchung der Darmflora des Säuglings unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen zwar einige sehr wichtige Tatsachen zutage gefördert hat, daß aber das Problem der Entstehung der Ernährungsstörungen von bakteriologischer Seite aus noch nicht gelöst ist.

4. Der intermediäre Stoffwechsel.

Birk: In Kraus-Brugschs Spezielle Pathol. Bd. IX, S. 1. 1923. — Czerny-Keller: Des Kindes Ernährung. Bd. I. 1906 u. 1923; Bd. II. 1917. Wien: F. Deuticke. — Langstein-L. F. Meyer: Säuglingsernährung. Wiesbaden: Bergmann. — Rietschel: In Pfaundler-Schlossmanns Handb. d. Kinderheilk., 3. Aufl., Bd. I. 1924.

Im Gegensatz zu der Fülle von Tatsachen, die wir über den Ablauf der Verdauungsvorgänge im Magendarmkanal besitzen, sind unsere Kenntnisse über den intermediären Stoffwechsel des wachsenden Organismus noch recht unvollkommen. Dies liegt wohl in erster Linie — wie schon erwähnt (vgl. Abschnitt Gasstoffwechsel) — an den Schwierigkeiten der Methoden, die sich namentlich den Untersuchungen über den Grundstoffwechsel in der schweren Beeinflußbarkeit der Versuchsperson in diesem Alter entgegenstellen.

Bei der Frage des intermediären Eiweißstoffwechsels erinnern wir nur an die enteralen, namentlich bakteriellen Vorgänge (s. dort), die eine Aufstellung

von N-Bilanzen beeinflussen. Günstiger liegen die Bedingungen für Stoffe, die im wesentlichen durch die Niere ausgeschieden werden. Hier vermögen wir, aus der Analyse des Harns den Umsatz gewisser Stoffe, z. B. des NaCl, infolge der großen Abhängigkeit ihrer Ausscheidung von der „Vorflutniere", d. h. eben dem intermediären Stoffwechsel des Körpers zu beurteilen. Doch erhalten wir auch in diesem besonderen Fall für die Bilanz nur grobe Anhaltspunkte über den feineren Ablauf dieser Vorgänge. Organanalysen großen Stils, die allein diese Fragen lösen könnten, fehlen, entsprechend den besonderen Bedingungen, namentlich für das gesunde Kind, aus begreiflichen Gründen, fast vollkommen. So bleiben nur Analogieschlüsse mit Tierversuchen übrig, die bei Berücksichtigung der biologischen Variation nur mit einer gewissen Einschränkung zu verwerten sind.

Für einige Sonderfragen hat heute die mikroanalytische Serienuntersuchung des Blutes immerhin gewisse Aufschlüsse gebracht. Trotzdem müssen wir uns darüber klar sein, daß wir auch dort nur Bausteine in qualitativer, quantitativer und zeitlicher Hinsicht beobachten. Dies gilt namentlich für den Wasser-, Kohlehydrat-, Fett- und Mineralstoffwechsel.

Für manche Fragen, so namentlich die des Wachstums und Ansatzes, sind die regelmäßigen Gewichtskontrollen in diesem Alter von Bedeutung und in der Klinik nicht zu entbehren, andere wieder werden durch Beobachtung der Körpertemperatur ihrer Lösung nähergebracht, obwohl auch hier eine Erklärung häufig auf große Schwierigkeiten stößt (s. Abschnitt Stoffwechsel und Temperatur).

Die wesentlichste Aufgabe der Pädiatrie, die Besonderheiten im Ablauf der intermediären Stoffwechselvorgänge in diesem Lebensabschnitt aufzudecken, ist heute noch für die meisten Einzelfragen nicht gelöst. Auf die wenigen wirklich gesicherten physiologischen Grundlagen hat man von jeher gerade in der Kinderheilkunde vielfach hypothetische Gebäude errichtet und an diesen weitergearbeitet, ohne die Fundamente zu verbreitern. So werden Besonderheiten des „Blutchemismus" oder der Harnausscheidung analytisch verwertet, während die Grundlagen für die feineren biologischen und physiologisch-chemischen Vorgänge in den einzelnen Organen ebenso wie ihre gegenseitige Beeinflussung und Umstimmung uns noch fehlen. Bei allen diesen Theorien spielt die kausale Frage, ob den Befunden eine primäre oder nur eine sekundäre Bedeutung zukommt, die ausschlaggebende Rolle.

Weniger besagen auch für den Ablauf des intermediären Stoffwechsels morphologische Untersuchungen, etwa des Blutes, wie sie gerade in der letzten Zeit durch die empirische Beobachtung einer wechselnden Leukopenie bei Störungen von seiten der Leberfunktion verwertet werden (Widals hämoklasische Krise).

Nach unserer Auffassung sind lediglich die im folgenden angeführten Beobachtungen als gesicherte Grundlage des intermediären Stoffwechsels des jungen Kindes zu betrachten.

a) Der Eiweißstoffwechsel.

Der starke Wachstumsbetrieb des jungen Kindes erfordert auch einen gesteigerten Eiweißaufbau in diesem Lebensabschnitt. Beim Neugeborenen kommt außerdem noch der verstärkte Eiweißverlust durch die „physiologische Mauserung" der Epidermis u. a. dazu. Diese im Verhältnis zum Erwachsenen verstärkte Belastung fällt um so mehr ins Gewicht, als zu gleicher Zeit die wichtige Umstellung auf die Nahrungsverarbeitung im extrauterinen Leben erfolgt. Nach den Untersuchungen von Birk, Langstein, Niemann[1]) u. a. ist die Ausnutzungs-

[1]) Langstein u. Niemann: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 71.

quote des N in den ersten Lebenstagen schlechter als später. Erst von der 2. Woche ab tritt eine gewisse Konstanz der N-Ausnutzung ein, die etwa 30—50% des eingeführten N beträgt. Die N-Retention hängt natürlich bis zu einem gewissen Grad von dem N-Gehalt der Nahrung ab, obwohl ein Ansatz durch eine N-reiche Nahrung nicht allein und auf die Dauer erzielt werden kann. So ist sogar beim älteren Säugling der Nutzungswert der eiweißärmeren Frauenmilch größer als der von Kuhmilch [Orgler[1]), Langstein und Meyer]. Birk fand allerdings bei Ernährung des Neugeborenen mit der eiweißreichen Collostralmilch trotz der gleichzeitigen physiologischen Gewichtsabnahme eine positive N-Bilanz, bei Ernährung mit reifer, also eiweißärmerer Frauenmilch eine negative bzw. geringe positive N-Bilanz, bei Ernährung mit unnatürlicher Nahrung (Kuhmilch-Halbmilch) ebenfalls eine negative und nur gelegentlich positive N-Bilanz. Howland und Stolte[2]) konnten durch Caseinzulage bei einem Brustkind über eine beschränkte Zeit hin eine N-Retention erzielen, dann aber kam es zu einer negativen Ca-Bilanz, trotzdem entsprechend dem Gewichtsansatz eine Einlagerung von H_2O, Cl, K und Na eintrat. Auch Tanake[3]) fand bei entsprechenden Versuchen, die längere Zeit ausgedehnt wurden, trotz guter N-Resorption eine Verschlechterung der N-Retention. Bei dieser Eiweißüberbelastung besteht also eine Luxuskonsumption. Ein eigentliches Eiweißgleichgewicht — das darf bei allen diesen Fragen nie vergessen werden — gibt es beim wachsenden Organismus nicht; die Grundlage für derartige Stoffwechselversuche ist daher eine andere wie etwa beim Erwachsenen. Die demineralisierende Wirkung der Eiweißüberfütterung beruht nach Howland und Stolte auf einer vermehrten Bildung anorganischer Säuren. In diesem Zusammenhang mag auch ein Versuch Benjamins[4]) erwähnt werden. Er fand bei eiweißreicher Nahrung eine N-Retention, ohne daß es dabei zum Gewichtsanstieg kam. Es spricht dies nach seiner Auffassung für eine Änderung der chemischen Zusammensetzung des Körpers.

Der normale Stickstoffansatz beträgt bei einem Flaschenkind nach neueren Untersuchungen von Birk:

bei einem 4 Monate alten, 5600 g schweren, mit $^1/_2$ Milch, $^1/_2$ Schleim + Zucker ernährten Kinde	16%
bei einem 4 Monate alten, 5820 g schweren, mit $^1/_2$ Milch, $^1/_2$ Schleim + Malzextrakt ernährten Kinde	17%
bei einem 6 Monate alten, 5300 g schweren, mit $^3/_4$ Milch + Schleim + Zucker ernährten Kinde	19%
bei einem 6 Monate alten, 4400 g schweren, mit $^1/_2$ Milch + Schleim + Malzextrakt ernährten Kinde	22%
bei einem $7^1/_2$ Monate alten, 5920 g schweren, mit $^2/_3$ Milch + Schleim + Zucker ernährten Kinde	14—15%

Bei den zwei Versuchskindern von Malmberg, die mit Frauenmilch ernährt wurden, ist die Retention von Stickstoff erheblich höher, sie betrug 38—40% des zugeführten Stickstoffes (beide Kinder waren $3^1/_2$ Monate alt und hatten ein Gewicht von 5300 bzw. 5330 g).

Bei Kombination der Eiweißgaben mit Kohlenhydraten und Fetten konnte Orgler (trotz Zunahme des Kotfettes) eine Steigerung der N-Retention sowohl bei Zulage von Kohlenhydraten wie von Fetten nachweisen.

Auf die dynamische Bedeutung des Eiweißes wird an anderer Stelle hingewiesen werden (s. Abschnitt Ernährung, Stoffwechsel und Fieber).

[1]) Orgler: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 2. 1908; Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 10, 1912.
[2]) Howland u. Stolte: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 88. 1918.
[3]) Tanake: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 88. 1918.
[4]) Benjamin: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 10. 1914.

Für manche Fragen der Stoffwechselpathologie sind die Eiweißschlacken des Blutes (Aminosäuren, Rest-N beim Säugling normal 20—40 mg in 100 ccm Serum) von diagnostischer und prognostischer Bedeutung.

b) Die Fette.

Die frühe Einlagerung von Fett beim Fetus (5. Monat) sichert dem Neugeborenen einen gewissen Vorrat, der für seine Wärmeregulierung von allergrößter Bedeutung ist. Das Körperfett des Säuglings ist oleinärmer als das des Erwachsenen (Langstein-Meyer). Da es sich chemisch vom Frauenmilchfett unterscheidet, muß neben der Resorption des Fettes auch ein Umbau stattfinden (Rietschel). Ad. Czerny[1]) unterscheidet dabei ein normales, pastöses und myxödematöses Fett. Kommt es zu einer Resorption von Depotfett, namentlich aber etwa von pastösem Fett, so kann es z. B. bei Erkrankungen zu einer Überschwemmung des Organismus mit den Fettabbauprodukten und zu schweren Stoffwechselstörungen führen.

Der Organismus des Säuglings ist unter Umständen in besonderem Maße in der Lage, Kohlenhydrate in Fette umzubauen. Bei dem Säugling spielt der Umbau von Kohlenhydraten in Fett eine wichtige Rolle, da bei den meisten unnatürlichen Ernährungsarten des frühen Kindesalters, so etwa bei den Milchverdünnungen, die Nahrung eine wesentlich fettärmere als die Frauenmilch, dafür aber mit Kohlenhydraten entsprechend angereicherte ist. Trotzdem gedeiht das gesunde Kind mit einem der Norm entsprechenden Fettansatz, ja sogar bei der Ernährung mit der fast völlig fettarmen Buttermilch. Lasch[2]) verneint allerdings für diese Fälle einen stärkeren Fettansatz, doch dürften derartige quantitative Fragen nur an einem sehr großen klinischen Material zu entscheiden sein, da sie durch die Konstitution des Kindes sehr stark beeinflußt werden. Im übrigen muß bei derartigen eiweißreichen Nahrungen auch mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß sich nach den heutigen Anschauungen die Fette zum Teil auf dem Umweg über die Kohlenhydrate aus dem Eiweiß bilden.

Der Fettansatz am Körper ist recht verschieden [Marfan[2])]. Nach Lasch[3]) ist beim Neugeborenen zunächst das Wangenfettpolster entwickelt, dann folgt Oberschenkel, Unterschenkel, Unterarm und erst zum Schluß der Bauch. Beim weiteren Fettansatz wird zunächst das Gesichtspolster bevorzugt; er zeigt allerdings im weiteren Verlauf beträchtliche Schwankungen, die wohl mit Wasserverschiebungen zusammenhängen dürften. Von der 6. Lebenswoche ab findet eine langsame, aber gleichmäßige Fetteinlagerung in die Bauchwand statt. Bemerkenswerterweise ist das Fett der Bauchwand chemisch verschieden von dem der übrigen Körperabschnitte; dies zeigt sich in der geringeren Jodzahl des Bauchfettes sowie in seiner flüssigeren Konsistenz. Nach der Halbjahreswende sinkt die Fettpolsterentwicklung bis gegen Ende des 3. Jahres wieder, um erst gegen die 2. Fülle, also gegen die Pubertät hin, wieder zuzunehmen. Bei schwereren Ernährungsstörungen findet man auch wieder in der Rekonvaleszenz die Fetteinlagerung zunächst im Gesicht, erst später am Bauch. An das besonders lange Erhaltenbleiben des Bichatschen Wangenfettpolsters selbst bei Atrophien ist schon an anderer Stelle hingewiesen worden (S. 1311). Eine besondere Fettverteilung, für die eine befriedigende Erklärung noch nicht gefunden ist, sieht man bei Kindern mit abwegiger Konstitution, so etwa bei dem Bild der Dystrophia adiposogenitalis.

[1]) Czerny, Ad.: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 105. 1924.
[2]) Marfan: Traité de l'allaitement etc. Paris 1920.
[3]) Lasch: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 24. 1923.

Die Resorption des Fettes aus dem Darm spiegelt sich in der Verdauungslipämie des Blutes. Der Nüchternwert des Brustkindes beträgt 0,12–0,23% (bei künstlicher Nahrung 0,1%). 4 Stunden nach der Fütterung wird der Höchstwert (0,4—0,5%), nach 5–11 Stunden wieder der Nüchternwert erreicht [Cohn[1])]. Für die Stoffwechselpathologie des Säuglings dürfte der intermediäre Fettstoffwechsel ebenfalls eine erhebliche Rolle spielen. Dies zeigt sich u. a. daran, daß schon sehr rasch und nach verhältnismäßig kurzer Nahrungskarenz die Abbauprodukte der Fettsäuren, in erster Linie Aceton im Urin und in der Atemluft auftreten. Sie setzen allerdings auch gleichzeitig eine Störung im Kohlenhydratstoffwechsel voraus. Ob hierbei in diesem frühen Lebensalter besondere Verhältnisse vorliegen, läßt sich nach den bisherigen Untersuchungen nicht beurteilen. Auf die Gefahr der Demineralisierung (besonders Ca) durch überreichliche Fettgaben ist schon hingewiesen [Lindberg[2])].

c) Die Kohlehydrate.

Der intermediäre Stoffwechsel der Kohlehydrate ist bei Berücksichtigung der bakteriellen Vorgänge im Darm besonders schwer quantitativ zu erfassen.

Dies zeigt sich z. B. bei der über Erwarten großen Zuckertoleranz ganz junger Säuglinge im Milieu eiweißkonzentrierter Nahrungen, so etwa Vollmilch mit 17% Zucker, bei älteren Kindern Eiweißmilch mit Zuckerzusatz bis zu 20%! Hier sind natürlich die enteralen (bakteriellen) Vorgänge von allergrößtem Einfluß.

Die einzelnen Saccharide zeigen Verschiedenheiten hinsichtlich ihrer Toleranz. So ist die Ausnutzbarkeit der Maltose eine bessere als die von Rohrzucker und Milchzucker. Im ganzen ist die Zuckertoleranz beim Säugling größer als beim Erwachsenen; die alimentäre Glykosurie tritt, falls es nicht zu Gärungsdyspepsien kommt, erst bei höheren Graden auf, so bei Milchzucker bei mehr als 4 g pro kg Körpergewicht (Rietschel). Sie wird aber in weitem Ausmaß vom allgemeinen Zustand beeinflußt; so kommt es bei alimentär toxischen Zuständen stets zur Glykosurie, auch schon bei solchen der Norm entsprechenden Gaben. Entsprechend den Bedingungen beim Erwachsenen haben auch hier die Kohlehydrate einen wesentlichen Anteil am Wärmehaushalt. Daneben aber sind sie beim wachsenden Organismus infolge ihrer hydropigenen Eigenschaften von besonderer Wichtigkeit für den Anwuchs (Langstein-Meyer, Rietschel u. a.). Bei einer einseitigen, reinen Kohlehydraternährung (etwa beim Mehlnährschaden) kann es sogar zu einer Verwässerung des Körpers kommen, die ernste Gefahren mit sich bringt (herabgesetzte Immunität [Weigert[3])], plötzliche Gewichtsstürze u. ä.). Ein Teil der Fälle beruht allerdings auch auf einem Mangel an Eiweiß, Mineralien und Ergänzungsstoffen (s. Mehlnährschäden). Die Bedeutung der Kohlehydrate für den ungestörten Ablauf des Eiweiß- und Fettstoffwechsels ist schon erwähnt. Hier gelten dieselben Voraussetzungen wie für den Erwachsenen. Andererseits läuft der Säugling viel leichter Gefahr — zumal er nachgewiesenermaßen ein wesentlich höheres Kohlehydratbedürfnis besitzt (s. Milchnährschäden) —, bei unnatürlicher Ernährung einen „Zuckerhunger“ zu erleiden. In leichteren Fällen äußert sich der Zuckerhunger in einem Sinken der Temperatur, das durch Zuckerzulage rasch wieder behoben wird. Es mag dahingestellt bleiben, wieweit es sich dabei nur um eine dynamische Wirkung handelt. In schweren Fällen, dann namentlich, wenn gleichzeitig viel Fett und Eiweiß gegeben wird, kann es zu acidotischen Störungen kommen.

[1]) Cohn: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 90.
[2]) Lindberg: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 19, S. 90.
[3]) Weigert: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 61. 1905.

Bis zu einem gewissen Grad kann sich der Organismus vielleicht auch durch Umbau von Eiweiß in Kohlehydrat helfen, doch bestehen für diese aus der Analogie mit dem Verhalten des Erwachsenen genommene Annahme bisher noch keine näheren Anhaltspunkte, namentlich quantitativer Art.

Der Transport des Zuckers im Blute spielt sich sehr rasch ab. Der Blutzuckerspiegel beträgt nach neueren Untersuchungen 0,07—0,11% [Mertz und Rominger[1]) u. a.]. Nüchternwert 0,081%. Nach 1 Stunde schon wird der Höhepunkt erreicht. Auch gesunde Kinder zeigen starke individuelle Schwankungen; bei exsudativen und pastösen Kindern finden sich auch höhere Werte, ebenso gelegentlich bei Ernährungsstörungen.

d) Die Ergänzungsnährstoffe.

Seit den grundlegenden Untersuchungen von Stepp[2]) und von Funk[3]), die namentlich während der letzten Jahre von angloamerikanischer Seite [Mellanby[4]), McCollum[5]), A. Hess[6]) u. a.] in großem Umfange ausgebaut wurden, hat man naturgemäß auch für die Wachstumspathologie des jungen Kindes die Wirkung bzw. Mangelwirkung der Ergänzungsstoffe zu erforschen begonnen.

Von pädiatrischer Seite aus war es Aron, der wohl als erster (schon 1913) darauf hinwies, daß den sog. Extraktivstoffen eine gewisse Bedeutung für den Ablauf des Wachstumsvorgangs und somit für die Ernährung des wachsenden Körpers zukommt. In einer weiteren Arbeit betonte er die Bedeutung dieser Stoffe besonders für die Säuglingsernährung: „Sollte es wirklich der von den meisten Autoren ins Feld geführte Mangel an Eisensalzen in der Milch sein, der uns zwingt, dem älteren Kinde grünes Gemüse, frisches Obst, Brot, Suppen und ähnliches der Milchkost zuzulegen? Tatsächlich haben wir wohl alle die Empfindung, daß hier noch andere Faktoren eine Rolle spielen müssen." Im Tierversuch konnte er denn auch den Nachweis der günstigen Wachstumswirkung von Weizenkleie und Butter erbringen. Zu demselben Ergebnis kamen kurz darauf Langstein und Edelstein.

In den letzten Jahren wurde nun vielfach die Bedeutung der Vitamine für die Entstehung pathologischer Zustände im Säuglingsalter überschätzt.

Als sichere *Avitaminosen* im frühen Kindesalter sind aufzufassen der *Skorbut* (Möller-Barlowsche Krankheit), die *Beriberi*, die *Pellagra* und möglicherweise eine von Bloch als *Dystrophia alipogenetica* bezeichnete Krankheitsform, auf die wir bei den durch unvollständige Nahrung entstandenen Ernährungsstörungen (S. 1388) noch im einzelnen eingehen.

In Analogie mit der experimentellen Rattenrachitis glaubte man nun auch die Rachitis des Menschen als eine Avitaminose auffassen zu dürfen (Funk), und zwar um so mehr, als der schon lange als rachitisheilende Lebertran sich als ein Träger des Vitamin A erwies. Es ist nun kein Zweifel, daß es, wie der eine von uns [Eckstein[7])] auch zeigen konnte, gelingt, durch eine Faktor A-freie Kost bei Ratten in einem bestimmten Lebensabschnitt eine der Rachitis des Menschen im wesentlichen gleiche Erkrankung zu erzielen. Doch darf man daraus, wie weiter unten noch näher auszuführen sein wird, nicht ohne weiteres auf eine Identität der Pathogenese schließen. Bei aller Bedeutung des Faktors A

[1]) Mertz u. Rominger: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 69. 1921 (s. dort Lit.).
[2]) Stepp: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 15. 1917; Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 18.
[3]) Funk: Die Vitamine. Wiesbaden: Bergmann 1914.
[4]) Mellanby: Experimental rickets. London 1921.
[5]) McCollum: Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 192.
[6]) Hess: Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 19. 1921.
[7]) Eckstein: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 74. 1923.

für das Wachstum glauben wir doch nicht, daß er für die Genese der Rachitis des Menschen in Betracht kommt. Dagegen spricht ja auch die klinische Erfahrung, daß Kinder bei Überfütterung mit Kuhmilch trotz ihres Vitamingehaltes besonders leicht an Rachitis erkranken, daß es ferner nicht gelingt, auch durch hohe Lebertrangaben, z. B. in Säuglingsheimen, die Rachitis prophylaktisch zu verhindern (s. ferner Abschnitt Konstitution und Stoffwechsel). Ebensowenig scheinen uns die Beziehungen zwischen der Keratomalacie bei schweren Ernährungsstörungen (hauptsächlich Fettmangel) und dem Faktor A geklärt [Bloch[1])] zu sein (vgl. Abschnitt Vitamine).

Aber nicht nur die *Rachitis*, sondern die Mehrzahl der schweren *chronischen Ernährungsstörungen* des Säuglings, also die klassischen Formen der Dystrophien, Atrophien und Dekompositionen wurden als Avitaminosen aufgefaßt. Im frühen Kindesalter sind es die Spasmophilie und die Heubner-Hertersche schwere chronische Verdauungsinsuffizienz, die man unter die „Mangelkrankheiten" aufzunehmen vorschlug.

Die nach Vitaminpräparaten in der Literatur immer wieder erwähnten glänzenden Erfolge bei schlecht gedeihenden Säuglingen und die Hebung der Immunität [Reyher[2]), L. F. Meyer und Nassau[3])] konnten unsererseits nicht bestätigt werden. Wenn die avitaminotische Genese dieser verschiedenen Dystrophieformen zu Recht bestünde, dann müßte man dieselben eindeutigen Erfolge wie beim Skorbut in jeder Anstalt erzielen. Das ist nun durchaus nicht der Fall, und man kann sich des Eindruckes nicht erwehren, daß in der Kriegs- und Nachkriegszeit die Vorstellung des Vorherrschens eines partiellen Hungers an Ergänzungsstoffen von vielen besonders leicht angenommen wurde.

Auf die Einzelheiten der zu einer ganzen Literatur angeschwollenen Vitaminversuche kann im Rahmen dieser kurzen Abhandlung nicht eingegangen werden, zumal sie an anderer Stelle dieses Handbuches dargelegt werden.

Unerörtert mag auch die Frage bleiben, ob es heute schon angeht, den Begriff der Vitamine und der Avitaminosen ganz fallen zu lassen und anzunehmen, daß eine Zustandsänderung im atomaren Aufbau der Hauptnährstoffe ihre verschiedene biologische Wirkung verursacht [Erich Müller[4])].

Die größte Schwierigkeit bei der Unterscheidung der nicht eindeutig als Avitaminosen deutbaren Ernährungsstörungen des Säuglings verursacht ja der Mineraliengehalt der als Heilnahrung verfütterten Vitaminnahrung. Handelt es sich um Gemüse oder Obstsaftzulagen, so ist z. B. stets auch eine Basenwirkung mit im Spiele (Glanzmann). Da bei diesen wenig charakteristischen dystrophischen Zuständen die Vitaminwirkung lediglich aus besserem „Gedeihen" oder sogar nur aus einer „besseren" Gewichtszunahme zu erschließen ist, so ist die Beurteilung äußerst schwierig und unsicher, zumal diese Vorgänge komplexer Art sind und immer eine Salz- und Wasserwirkung unausbleiblich damit verbunden ist. Ganz besonders verwickelt liegen diese Verhältnisse da, wo ein gleichzeitiger Milieuwechsel — Verlegung in eine Anstalt — eine Rolle spielt.

In diesem Zusammenhange sollen auch noch die Lipoide erwähnt werden, deren lebenswichtige Bedeutung in entsprechender Weise auch für den wachsenden Organismus gilt.

[1]) Bloch: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 25. 1923.

[2]) Reyher: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 76. 1925; in Kraus-Brugschs Handb. d. Pathol. u. Therapie inn. Krankh. Bd. IX, 1, S. 1. Berlin u. Wien.

[3]) Meyer, L. F. u. Nassau: Ernährungsstörungen im Säuglingsalter. Halle: Marhold 1923.

[4]) Müller, Erich: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 77, S. 122. 1925.

e) Der Mineralstoffwechsel.

Beim wachsenden Organismus spielt das Mineralskelett naturgemäß eine wichtige Rolle für den Aufbau. Neben der Regulierung der osmotischen Verhältnisse sind es bestimmte Aufgaben, die den einzelnen Mineralien zukommen. Ihr Ausfall macht sich mit mehr oder weniger schweren Erscheinungen geltend, stets aber viel rascher als beim Erwachsenen. Maßgebend für einen normalen Mineralstoffwechsel ist eine unerschütterte Ausgangsstellung der allgemeinen Stoffwechsellage, für die bis zu einem gewissen Grade auch die Konstitution verantwortlich ist. Denn nur so ist es zu verstehen, daß unter gleichen Nahrungsbedingungen ein Teil der Kinder Störungen des Mineralstoffwechsels zeigt, während andere Kinder wiederum ganz gut dabei gedeihen.

Auch exogene Einflüsse können in erheblichem Umfang die Gleichgewichtslage des Mineralstoffwechsels verändern. Bei bestimmten Krankheiten, so etwa bei der mit schweren Mineralstoffwechselveränderungen einhergehenden Rachitis, sind derartige Einflüsse der Umwelt (Domestikation) sichergestellt. Auch die Tierversuche von Degkwitz[1]) sprechen in diesem Sinne; er fand bei Dunkeltieren eine andere mineralische Zusammensetzung als bei den Kontrolltagetieren. Dasselbe gilt für die Versuche über experimentelle Rachitis, wie sie bei mangelhafter Ernährung (Vitaminmangel) [Mellanby[2]), Funk[3]), McCollum[4]) u. a.] oder bei reiner Bewegungsbeschränkung [Findlay[5])] bzw. bei chronischer Metallvergiftung (z. B. Thallium) [Buschke[6]) und Peiser, Eckstein[7])] an Tieren hervorgerufen werden kann (s. Abschnitt: Stoffwechsel und Konstitution, S. 1410).

Ähnliche Voraussetzungen gelten für den ursächlichen Zusammenhang der mit einer Veränderung der nervösen Erregbarkeit einhergehenden Spasmophilie des Säuglings und den dabei beobachteten Störungen im Mineralstoffwechsel (s. Abschnitt Konstitution und Stoffwechsel). Die Bedeutung der Salze für den Wasserhaushalt wird noch im Folgenden besprochen (s. S. 1341). Sie ist für die Beurteilung der Ernährungsstörungen von der allergrößten Wichtigkeit. So zeigen sich, in besonderem Maße bei dem wachsenden Organismus, die nahen Beziehungen des Mineralstoffwechsels zu allen Stoffwechselproblemen; er bildet auch in dieser Hinsicht das „Skelett".

Unter normalen Bedingungen nimmt die Retentionsziffer der Mineralien mit der wachsenden Körpergröße zu.

Die Ausnützung der Mineralien im Milieu der Frauenmilch ist günstiger als bei Kuhmilch. Etwa die Hälfte der Mineralstoffe der Frauenmilch wird im jungen Organismus zum Ansatz gebracht. Bei Kuhmilch ist ebenfalls die absolute Menge der im Körper zurückgehaltenen Stoffe groß, die relative Ausnutzungsquote aber geringer (Czerny-Keller)

Ein wichtiges Problem im Mineralstoffwechsel des wachsenden Organismus ist die Frage der Thesaurierung. Nach v. Wendt[8]) werden die einwertigen Elemente Kalium, Natrium und Chlor wahrscheinlich nicht gespeichert, wohl aber Magnesium, Calcium, Phosphor und Eisen. Nach Aron[9]) sind Kalium, Natrium und Chlor in erster Linie „Umsatzstoffe", erst in zweiter Linie „Ansatz-

[1]) Degkwitz: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 24. 1922; Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 37. 1924.
[2]) Mellanby: Experiment. Rickets. London 1921; Lancet 1918.
[3]) Funk: Die Vitamine. Wiesbaden: Bergmann 1914.
[4]) McCollum: Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. 1921.
[5]) Findlay: Brit. med. journ. 1905; Med. res. com. 1918.
[6]) Buschke: Klin. Wochenschr. Bd. 31. 1923.
[7]) Eckstein: Verhandl. d. Dtsch. Ges. f. Kinderheilk. Innsbruck 1924.
[8]) v. Wendt: In Oppenheimers Handb. d. Biochem. Bd. 4, S. 1. 1911.
[9]) Aron: Biochemie des Wachstums. Jena 1913.

stoffe"; im umgekehrten Sinne verhält sich das für das Skelettwachstum so nötige Element Calcium, Magnesium und Phosphor. Auch bei der Thesaurierung zeigt sich nach den bisherigen Untersuchungen die gegenseitige Abhängigkeit der Mineralien voneinander.

Kalk (*CaO*). Bei reiner Frauenmilchernährung ist trotz ihres verhältnismäßig geringen Kalkgehaltes (Mittelwert 0,42 CaO) gegenüber 1,72 g CaO im L. bei Kuhmilch) ein genügender Kalkansatz gewährleistet, da die Ausnutzung des Kalkes im Milieu der Frauenmilch eine optimale ist. Dies gilt aber nicht, wenigstens über längere Zeit hinaus, bei Frühgeburten, die mit einem zu geringen Kalkvorrat auf die Welt kommen. Bei der Rachitis, die trotz reicher Kalkzufuhr eine negative Bilanz bedingt, ist die allgemeine Stoffwechsellage ausschlaggebend für den Kalkansatz. Eine entsprechende Therapie (z. B. „Höhensonnenbestrahlung") stimmt den Stoffwechsel um und ermöglicht so den Kalkansatz (Näheres s. im Abschnitt Stoffwechsel und Konstitution).

Beim Brustkind beträgt der tägliche Kalkansatz (CaO) nach Orgler[1]) zwischen 0,13 und 0,21 g. Der nicht retinierte Kalk wird in erster Linie im Kot, zum Teil aber auch im Urin ausgeschieden.

Nach Langstein-Meyer beträgt:

Monat	Ernährung	Tägliche Zufuhr	Urin	Kot	Bilanz
1	Frauenmich	0,332	0,051	0,133	+ 0,148
$2^1/_2$	„	0,377	0,003	0,198	+ 0,176
$3^3/_4$	„	0,364	0,018	0,163	+ 0,183
6	$^3/_4$ Milch, Milchzucker	1,273	0,01	1,094	+ 0,169
10	$^2/_3$ Milch mit Schleim und Zucker	1,394	0,0	1,267	+ 0,127

Auf die demineralisierende Wirkung der Fette (Lindberg) ist schon an anderer Stelle hingewiesen worden (s. Fettstoffwechsel). Eine gegensätzliche Stelle nimmt allerdings der Lebertran ein, der (vielleicht als Vitaminträger?) den Kalkansatz begünstigt.

Der Serumgehalt kann unter pathologischen Verhältnissen schwanken, normal beträgt er durchschnittlich 10—11 mg-% [R. Mayer[2]), György[3]), Howland und Kramer u. a.].

Natrium und Kalium (Na_2O, K_2O). Mangels eines größeren Versuchsmaterials läßt sich nur schwer eine auch nur einigermaßen den intermediären Stoffwechsel dieser Mineralien erschöpfende Übersicht geben. Nach Langstein-Meyer geht aber doch hervor, daß beim gesunden Brust- und Flaschenkind die Hauptausscheidung durch die Nieren erfolgt. Beim kranken Kind wird auch ein erheblicher Teil durch den Darm ausgeschieden. Die Retentionswerte scheinen mit zunehmendem Alter zuzunehmen; allerdings bestehen darüber nur ganz wenige Untersuchungen. Mit derselben Einschränkung gelten auch die Angaben Langstein-Meyers, daß der Nutzungswert von Na und K bei natürlicher Ernährung sich unterscheidet. Bei Na sollen Angebot und Bedarf fast zusammenfallen, bei K dagegen ein Luxusangebot bestehen. Bei günstiger Ernährung werden beide Alkalien trotz Verdünnung in einem Luxusangebot geliefert.

Chlor (Cl). Auch hier bestehen nur wenige, zum Teil nicht völlig einwandsfreie Versuche, so daß keine gesicherten Anhaltspunkte für die Retentionswerte vorhanden sind. Die Resorptionswerte für das Chlor betragen 90—100% des

[1]) Orgler: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1912, Nr. 8; Monatsschr. f. Kinderheilk. 1911, Nr. 10.

[2]) Mayer, R.: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 70. 1922.

[3]) György: Zentralbl. f. d. ges. Kinderheilk. Bd. 15. 1923, Ref.; dort Lit.

in der Nahrung zugeführten Minerals (Langstein-Meyer). Das bedeutet für das unnatürlich ernährte Kind ein erhebliches Mehr an Arbeitsbelastung als für das Brustkind, da im Liter Frauenmilch 0,294 g Cl, im Liter Kuhmilch aber 0,820 g Cl enthalten sind. Unter normalen Bedingungen wird das nicht retinierte Cl im Urin fast völlig ausgeschieden. Unter pathologischen Verhältnissen aber, z. B. bei Nephropathien, bei bestimmten Ernährungsstörungen wie etwa beim Mehlnährschaden, kann es zu stärkeren Retentionen in der Vorflutniere kommen, ein weiterer Hinweis auf die Bedeutung der allgemeinen Stoffwechsellage für den Umsatz auch dieses Minerals.

Bei wasserreicheren Stühlen wird nach Rietschel auch eine stärkere Ausscheidung von Cl im Stuhl beobachtet; möglicherweise dürfte hier auch schon mit einer geringeren Resorption zu rechnen sein.

Die Schwankungen des Chlorspiegels im Blut stehen im engen Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme [Scheer[1]), Schönfeld[2]), Schober[3]); vgl. Magensaftsekretion (S. 1313)]. Der Chlorspiegel des Serums beträgt 0,413 –0,575% (Nüchternwert).

Phosphor. Auch für die Phosphorretention gilt die bessere Nutzung im Milieu der Frauenmilch gegenüber der Kuhmilch [Keller[4])]. Das trifft auch bei Ernährungsstörungen zu, obwohl hier auch beim Brustkind, dessen Harn sonst frei von Phosphaten ist, solche dort nachweisbar sind [Moll[5])]. Nach Czerny-Keller hängt die Höhe des P-Ansatzes, eine genügende Zufuhr vorausgesetzt, in erster Linie vom Eiweißstoffwechsel ab und erst in zweiter vom Knochenwachstum. Auch der Kalk- und Fettstoffwechsel beeinflussen die P-Ausscheidung. So geht sie bei kalkarmer Nahrung zum großen Teil an Alkalien gebunden in den Harn über, bei kalkreicher dagegen an Kalk gebunden in die Faeces. Bei fettreicher Nahrung kann es, wie schon erwähnt, zu einer Ausschüttung von Phosphor und Kalk führen.

Wie bei den übrigen Mineralien gelten auch hier dieselben Voraussetzungen für die Deckung des physiologischen Bedarfs. Für den Säugling genügt dazu der Caseinphosphor der Milch (Czerny-Keller). Im Blutserum findet sich der Phosphor als organischer, lipoid-, säurelöslicher anorganischer und Rest-P. Die Normalwerte des Serums P schwanken zwischen 4,2—5,2 mg-% (Howland-Kramer, Iversen, György, Hess u. a.). Nach György geht der Serumphosphatgehalt mit dem Körperwachstum parallel („Wachstumskurve des Serumphosphats"). Wichtig ist die konstante Phosphatveränderung im Serum bei Rachitis (György, Hess u. a.) und die Phosphatstauung bei Tetanie (Freudenberg-György), die den „rachitischen bzw. spasmophilen Blutchemismus" kennzeichnet (s. dort).

f) Das Acidose-Problem.

Im Brennpunkt der Pathologie des intermediären Stoffwechsels des Säuglings steht seit Jahren das Acidoseproblem. Die Ähnlichkeit der klinischen Bilder schwerer Ernährungsstörungen des frühen Kindesalters mit dem Coma diabeticum, andererseits mit den Säurevergiftungserscheinungen bei Tieren [Walter[6])] wiesen auf die nahen Beziehungen hin. Von größter Bedeutung waren daher die Beobachtungen [Kellers[7])], der bei ernährungsgestörten Säuglingen eine

[1]) Scheer: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 91. 1920; Bd. 94. 1921.
[2]) Schönfeld: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 72. 1923.
[3]) Schober: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 26. 1923.
[4]) Keller: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 29. 1900.
[5]) Moll: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 69. 1909.
[6]) Walter: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 7. 1877.
[7]) Keller: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 44. 1897.

abnorm hohe Ammoniakausscheidung im Urin nachweisen konnte (1897). In weiteren Versuchen konnte er durch Zufuhr von Natrium bicarbonicum die NH_3-Ausscheidung herabdrücken bzw. unterbinden. Czerny-Keller haben nun zur Klärung des noch zu besprechenden Bildes der „Intoxikation" (s. dort, II, A. 2.) die verschiedenen Nahrungsstoffe auf ihre Beziehungen zu der vermehrten Ammoniakausscheidung untersucht und fanden dabei, daß sie in erster Linie durch die Fettzufuhr beeinflußt wird. Sie fassen aber die Ammoniakausscheidung nur als ein Symptom einer Abwehrreaktion des Körpers auf. Neben angeborenen Mängeln im Alkalibestand, die zur Acidosis prädisponieren, besteht auch die Möglichkeit akuter Alkaliverluste durch Durchfälle. Sie stützen sich dabei auf die Versuche von Steinitz[1]), dem es gelang, bei Fettzufuhr eine wesentliche Alkalientziehung durch den Darm nachzuweisen. Gleichzeitig stieg in entsprechender Weise die NH_3-Ausfuhr im Urin. Steinitz faßte so den Begriff der „relativen Acidose", die v. Pfaundler[2]) als „Alkalipenie" deutete.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam Freund[3]), der außerdem noch auf die Vermehrung der Phosphorsäureausscheidung im Urin hinwies. Danach spielen also auch anorganische Säuren eine Rolle bei der Umstellung zur Acidosis.

Auch nach Kohlehydratzufuhr kann es infolge starker Säurebildung im Darm zu Alkaliverlusten und den beschriebenen Erscheinungen kommen [Keller[4])]. Ferner führt unter Umständen auch Hunger zu einer Steigerung der NH_3-Ausscheidung, besonders wenn gleichzeitig akute Durchfälle bestehen [Langstein-Meyer[5])].

Nun findet man auch schon bei gesunden Brustkindern eine verhältnismäßig hohe NH_3-Ausscheidung (29% des Gesamt-N als Ammoniak-N), bei Ernährungsstörungen ist sie aber um ein Vielfaches vermehrt, und zwar auch der absoluten Menge nach. Vogt[6]), Yllpö[7]) konnten besonders im Neugeborenenalter einen acidotischen Zustand nachweisen und sprechen daher von der „acidotischen Konstitution der Neugeborenen", was allerdings Hasselbach[8]) mit Rücksicht auf die Methodik ungeeignet hält, dagegen von Krasemann[9]) auch mit anderer Methode bestätigt wird.

Auch Freudenberg[10]) wendet sich neuerdings gegen die Einwände Hasselbachs, der irrtümlich mit zu großen Hämoglobinwerten rechnete.

Neben der relativen Acidose glauben Czerny-Keller im besonderen Fall auch unter Umständen eine „absolute Acidose" annehmen zu müssen. Dafür sprechen jedenfalls auch die Organbefunde Yllpös.

Nach alledem steht es fest, daß der Zustand der sog. „relativen Acidose" wie auch der echten Acidose im Säuglingsalter häufig vorkommt. Mit Recht weisen aber Czerny-Keller der Feststellung der relativen Acidose nur die Bedeutung eines Symptoms zu. Haben wir doch in dieser Verschiebung des Verhältnisses $NH_3 : N$ nur einen auch dem gesunden Organismus geläufigen Stoffwechselvorgang vor uns, dem an sich keinerlei pathogenetische Bedeutung zukommt.

[1]) Steinitz: Monatsschr. f. Kinderheilk. 1902; Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 57. 1903.
[2]) v. Pfaundler: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 54. 1901; Bd. 60. 1904; Verhandl. d. Ges. f. Kinderheilk. Breslau 1904; Arch. f. Kinderheilk. Bd. 41. 1905.
[3]) Freund: Verhandl. d. Ges. f. Kinderheilk. Hamburg 1901; Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 1. 1902.
[4]) Keller: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 48. 1898.
[5]) Langstein-Meyer: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 63. 1906.
[6]) Vogt: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 8. 1909.
[7]) Yllpö: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 14. 1916.
[8]) Hasselbach: Biochem. Zeitschr. Bd. 80. 1917.
[9]) Krasemann: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 97. 1922.
[10]) Freudenberg: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 28. 1925.

Es ist daher Freudenberg durchaus zuzustimmen, wenn er dem Ammoniakkoeffizienten nur einen beschränkten Wert für das Acidoseproblem zuspricht und gleichzeitig es ablehnt, aus dem hohen Ammoniakkoeffizienten beim Brustkind auf eine acidotische Einstellung zu schließen. Bei der eiweißarmen Ernährung an der Brust kann nur wenig exogenes Eiweiß zersetzt und infolgedessen wenig Harnstoff gebildet werden, während die Stickstoffraktion und der Ammoniakgehalt in der an sich geringen Stickstoffmenge relativ hoch ist. Er verweist dabei auf die Untersuchungen von Hottinger[1]), sowie auf die von Ellinghaus[2]), Erich Müller und Steudel, nach denen die absoluten Ammoniakmengen auf die Körpergewichtseinheiten bezogen, beim Brustkind eher kleiner als beim Flaschenkind sind. Die Größe der Ammoniakausscheidung allein begründet durchaus nicht den acidotischen Zustand. Die Bestimmung der Wasserstoffzahl des Harnes (Yllpö) vernachlässigt die Pufferung und gewährt infolgedessen ebenfalls keinerlei Überblick über die Stoffwechsellage. Die Titrationsmethode liefert nur brauchbare Werte, wenn sie nach dem Vorschlage von György und Hottinger mehrere Reaktionspunkte berücksichtigt. Auch die Untersuchung des Blutes allein gibt ebenfalls kein einwandfreies Urteil über die Stoffwechsellage, da sowohl die Bestimmung des Reservealkalis des Plasmas wie die des Kohlensäurebindungsvermögens des Blutes von einer weiteren Reihe nicht faßbarer intermediärer Stoffwechselvorgänge beeinflußt wird.

Aus alledem geht hervor, daß nur von einer gleichzeitigen Kombination mehrerer Untersuchungsmethoden richtige Werte zu erwarten sind. Dabei scheint die Titration organischer Säuren im Harn nach van Slyke-Palmer unter Vorbehalt der schon erwähnten Einwände Gutes zu leisten. Hottinger konnte denn auch in neueren Untersuchungen einen wertvollen Beitrag zu der Acidosefrage liefern. Nach ihm beträgt die Ausscheidung organischer Säuren im Harn gesunder Kinder:

	Erwachsene	6 Mon.	12 Mon.	2 J.	3 J.	6 J.	7 J.	10 J.	14 J.
Durchschnittswerte	8,2	12,3	12,8	12,6	12,5	12,5	12,6	12,2	12,6
Größte Zahl . .	9,7	13,8	14,0	12,5	12,8	14,1	12,0	12,5	
Kleinste Zahl . .	5,7	10,5	11,6	9,9	9,7	10,1	11,5	10.3	

Daraus geht hervor, daß während der Wachstumsperioden mehr organische Säuren ausgeschieden werden, daß dabei aber eine auffallende Konstanz besteht. Dies erklärt bis zu einem gewissen Grade auch die erhöhten Ammoniakwerte, wobei außerdem nach den Untersuchungen von Ellinghaus, Erich Müller und Steudel noch zu berücksichtigen ist, daß der wachsende Organismus die Neigung hat, die zum Körperaufbau nötigen fixen Basen einzusparen und so zur Neutralisation der bei der Oxydation der Nahrungsstoffe entstehenden Säuren in vermehrtem Maße als der Erwachsene das Ammoniak benutzt, womit auch wieder der verhältnismäßig geringe Gehalt an Harnstoff im Urin des Säuglings zusammenhängt.

Nach Hottinger steht die Ausscheidung organischer Säuren in engem Zusammenhang mit dem Eiweißangebot, sowie dem Säureangebot in der Nahrung. So ist es auch zu verstehen, daß beim Flaschenkind höhere Werte vorkommen als beim Brustkind.

Der Einfluß des Verdauungsvorganges im Darm, der schon früher von Steinitz berücksichtigt wurde, wird auch neuerdings von Freudenberg und Hot-

[1]) Hottinger: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 30. 1925.
[2]) Ellinghaus, E. Müller u. Steudel: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 76. 1925.

TINGER wieder als wesentlich in Betracht gezogen. STEINITZ nahm an, daß infolge der vermehrten Darmsaftproduktion eine Steigerung der Alkaliverluste zu erwarten sei, trennt aber diese „relative" Acidose von der echten Acidose, da ihr keinerlei pathogenetische Bedeutung zukommt. FREUDENBERG hält es nun neuerdings für wahrscheinlich, daß bei längerem Darmaufenthalt bei Brustkindern eine Rückresorption von Säuren (Acetat- und Lactatgemischen) im Dickdarm auftritt. Beim Flaschenkind sind die Basenäquivalente im Stuhl an unverbrauchbare Säuren gebunden, so daß eine Alkalieinsparung nicht möglich ist. Dies äußert sich in der Ammoniakquote im Urin, gibt außerdem aber auch einen Hinweis auf die größere Acidosebereitschaft des Flaschenkindes. HOTTINGER legt der vermehrten Säurebildung durch die Darmflora eine gewisse Bedeutung zu.

Die Frage nach dem Anteil des intermediären Stoffwechsels an der Ausscheidung organischer Säuren im Urin beantwortete HOTTINGER mit 66% der ausgeschiedenen Säurenmenge, wobei er sich auf Versuche am Brustkind stützt.

Für die Ausscheidung der organischen Säuren ergab sich in seinen Untersuchungen noch weiterhin, daß sie nicht parallel mit der Ammoniak- oder Aminosäurenausscheidung verläuft, was eine weitere Bestätigung der schon erwähnten Schwierigkeit der Verwertung der Ammoniakkoeffizienten für die Acidosefrage bedeutet.

Der Zusammenhang zwischen Fettzufuhr und Acidose scheint nach FREUDENBERGS kritischer Zusammenfassung der experimentellen Grundlagen nach der Weise hin gesichert, daß man mit Sahnediät beim Säugling Basenverluste im Stuhl bewirkt und unter Umständen damit eine Steigerung der Ammoniakausscheidung im Urin. Dabei spielen aber außerdem noch Gärungsprozesse, die durch Fett gesteigert werden und die Rückresorption organischer Säuren eine wichtige Rolle.

In klinischer Hinsicht ist die acidotische Stoffwechsellage des Säuglings von besonderer Bedeutung für die Unterernährung, die Toxikosen und für die Rachitis. Bei chronischem Hunger, namentlich bei Kohlenhydratmangel, ist das junge Kind mangels zur Neutralisation geeigneter Reserven verhältnismäßig rasch einer Acidose ausgesetzt. Dies gilt auch für eine Reihe schwerer Ernährungsstörungen, bei denen der Nahrungsbedarf nicht genügend gedeckt wird. Das Vorhandensein einer Acidose bei den Toxikosen darf ebenfalls als gesichert erscheinen. FREUDENBERG weist auf die Schwierigkeiten einer pathogenetischen Analyse dieser komplexen, das Krankheitsbild der Toxikose auslösenden Vorgänge hin. Er lehnt dabei die Acidose als Folgezustand der Exsiccose im Sinne einer Säurestauung ab. Wir verweisen hier auf Abschnitt II A und B, wollen aber noch kurz die Annahme FREUDENBERGS erwähnen, nach dem die „große Atmung" als eine Selbststeuerung des Organismus aufzufassen ist, bei dem Säure abgelüftet wird.

Über die Beziehungen der Rachitis zur Acidose sei auf Abschnitt II C verwiesen. Nach den neueren Arbeiten von FREUDENBERG und GYÖRGY ist dabei die Acidose nur als ein Symptom, aber nicht als die Ursache der Rachitis aufzufassen.

g) Die Besonderheiten des Wasserhaushalts im frühen Kindesalter.

ASCHENHEIM, E.: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 24, S. 281. 1919. — BIRK u. EDELSTEIN: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 9, S. 505. 1910. — CAMERER u. SÖLDNER: Zeitschr. f. Biol. 1902, S. 43ff. — CRAMER: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 32, S. 1. 1901. — KIRSTEIN: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 80, S. 448. 1918. — LEDERER: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 10. 1914. — MEYER-LUDWIG, F.: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 17, S. 562. 1919. — NIEMANN: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 11, S. 32. 1913. —

Ohlmann: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 26, S. 291. 1920. — Rominger: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 26, S. 5. 1920; Münch. med. Wochenschr. Bd. 4, S. 93. 1924. — Rominger-Grunewald: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 33, S. 65. 1922. — Rubner u. Heubner: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 1, S. 1. 1905. — Stransky u. Weber: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 30. 1920. — Tobler: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 62, S. 431. 1910. — Wengraf: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 30. 1920.

Im Vergleich zum Erwachsenen ist der Organismus des jungen Kindes wasserreich. Nach den Leichen- und Organanalysen von Bischoff, Camerer und Söldner beträgt der Wassergehalt des Neugeborenen 71,2—74,1%, während wir beim gesunden ausgewachsenen Menschen einen solchen von 58—65% annehmen können. Erst im Laufe des 5. Lebensmonats hat die Wassereinlagerung in die Organe, gemessen am Blut, ihren Höhepunkt überschritten und es tritt nun die allmähliche Abnahme von Wasser und Zunahme von Trockensubstanz in Erscheinung, ein Vorgang, den man die „physiologische Austrocknung" des Organismus genannt hat. Bis dahin ist zwar während der Fetalzeit (s. chemische Zusammensetzung des Körpers) die Einlagerung der Trockensubstanz auf Kosten des Wassers bis zur Reife des Fetus stetig vor sich gegangen, sie erfährt aber im extrauterinen Leben zunächst eine Unterbrechung (Lederer, Rominger). Während sich nämlich der Erwachsenenorganismus im Wassergleichgewicht befindet, zeigt der junge wachsende Organismus im Laufe seiner Entwicklung erst eine Wassereinlagerung und dann eine Wasserabnahme.

Der Säugling wird im Vergleich zum Erwachsenen unter normalen Verhältnissen mit Wasser überflutet. Überlegt man sich, daß der Gesamtwassergehalt des jungen Säuglings nur etwa um $^1/_{10}$ größer ist als der des Erwachsenen, so überwiegt die Wasserdurchspülung beim jungen Organismus die Wasserretention. Auf 1 kg Körpergewicht gerechnet kommt nämlich beim Erwachsenen eine Wasseraufnahme von 35 g, beim Säugling von 140—150 g (Ludwig F. Meyer). Der gesunde junge Säugling nimmt also etwa 4 mal so viel Wasser täglich zu sich als der Erwachsene. Der Säugling jenseits des ersten Lebenshalbjahres noch mehr als 3 mal soviel.

Über die Wasserausscheidung gibt uns der Stoffwechselversuch Aufschluß. Rubner und Heubner haben bei einem 9 Wochen alten Brustkind die folgende Bilanz des Wassers festgestellt.

Wasserzufuhr 543 g in 613 g Frauenmilch.		
Wasserausscheidung	536 g	
Wassereinlagerung	7,3 g	
Ausgeschieden wurden dabei:		
durch die Nieren	322 g	= 59%
durch Haut und Lunge	179 g	= 33%
durch den Darm	35 g	= 6%

Diese Zahlen, die in zahlreichen neueren Untersuchungen durch den sog. „Wasserversuch" berichtigt worden sind, geben uns nur Anhaltspunkte für die Beurteilung der Reihenfolge der Ausscheidungsorgane nach ihrer Leistung. Je nach dem Alter des Kindes, der Stoffwechsellage und der Einwirkung von Temperatur und Feuchtigkeitsgehalt der Umgebung treten erhebliche Verschiebungen in der Abgabe der einzelnen Ausscheidungsorgane und der Wasserretention auf. Bei der erwähnten Wasserdurchspülung ist die Vorstellung demnach berechtigt, daß nicht ein einfaches Durchströmen wie beim „Wasserversuch" des Erwachsenen eintritt als vielmehr eine wenn auch nur vorübergehende lockere Wasserbindung im jugendlichen Gewebe, die sich in der vielfach verzögerten Wasserausscheidung ausdrückt. Diese Besonderheit der „Vorflutniere" (Eckstein-Noeggerath) des frühen Kindesalters ist zum Teil dadurch zu erklären, daß im Gegenteil zum Erwachsenen hier eine neutrale Ausgangsstellung fehlt.

Während die Bestimmung der Wasserabgabe durch die Nieren und den Darm einfach ist, stößt die exakte Ermittlung der Größe der Perspiratio insensibilis beim Kind auf außerordentliche Schwierigkeiten.

Die Errechnung der Wasserverdunstungsgröße durch die Gewichtsmethode, bei der so verfahren wird, daß die sichtbare Ausscheidung (Harn und Kot) von dem Gewicht der Nahrung abgezogen und die während der mehrtägigen Beobachtungszeit ermittelte Körpergewichtsdifferenz je nachdem zu- oder abgerechnet wird, ergibt keine brauchbaren genauen Werte. Es muß dabei der wechselnde Füllungszustand von Blase und Darm als grober Fehler mit in den Kauf genommen werden. Besonders ungenau sind alle diejenigen Bestimmungen, die nicht auf dem Stoffwechselbett mit getrennter Harn- und Kotaufnahme angestellt sind. Hierunter fallen die Analysen beim Neugeborenen.

Exakte Untersuchungen mit dem modifizierten Pettenkoferschen Apparat liegen nur wenige vor (Heubner und Rubner, Niemann). Sie zeigen, daß die respiratorische Wasserdampfabgabe in erster Linie von dem Feuchtigkeitsgehalt der Luft und der Temperatur abhängt, in zweiter Linie von der Ernährung und erst in dritter von der Wasserzufuhr. Standardzahlen für eine bestimmte Altersgruppe kann es also nicht geben, und die Mitteilung der bei gesunden Brust- und Flaschenkindern ermittelten Werte erübrigt sich, da sie nur unter Berücksichtigung der gesamten besonderen Verhältnisse von Fall zu Fall beurteilt werden können. Wichtiger ist die Feststellung, daß die respiratorische Wasserverdunstung sogar mehr als die Hälfte der Gesamtwasserausscheidung (!) betragen kann, und daß die Perspiratio insensibilis und die Harnausscheidung, wie Beobachtungen am Krankenbett zeigen, füreinander eintreten können. Es ist aber daran festzuhalten, daß normalerweise die Hauptausscheidung des Wassers auch beim Säugling durch die Niere erfolgt. Beim Säugling ist aber die Wasserdampfabgabe durch die Lunge und die Haut wesentlich mehr abhängig von den physikalischen Einwirkungen der Umgebung (Sommerhitze! Starke Abkühlung! Große Körperoberfläche!) und vom Brennwert der zugeführten Nahrung. Die experimentelle Ermittlung dieser Bilanz gestaltet sich aus eben diesen Gründen recht schwierig, und außerdem machen sich die beim Gasstoffwechsel aufgeführten experimentell-technischen Schwierigkeiten in derselben Weise geltend.

Für die ersten Lebenstage wurden übereinstimmend von mehreren Autoren (Birk und Edelstein, Cramer, Kirstein) besonders niedrige Wasserdampfwerte gefunden, die mit dem geringen Energieumsatz in Zusammenhang gebracht werden.

Der Hauptteil der Wasserausscheidung fällt also der Niere zu, die somit im Vergleich zum Erwachsenen ein Mehrfaches an Harnsekretion zu leisten hat. Die Wasserbelastungsversuche mit sog. „Wasserstößen" haben nun ergeben, daß zwar schon der junge Säugling die angebotene Wassermenge recht vollkommen ausscheiden kann (Stransky und Weber, Wengraf). Immerhin ist die renale Ausscheidung sehr wechselnd und häufig unexakt, und nach den Untersuchungen von Else Aschenheim und Ohlmann trifft dies namentlich für die im ersten Lebensquartal stehenden Säuglinge zu. Jede fortlaufend durchgeführte Körpergewichtsbestimmung beim Säugling spiegelt nun, namentlich wenn wir sie mehrfach innerhalb einer Tagesperiode vornehmen, in der Hauptsache die Wassereinlagerung und Wasserabgabe. Neben der Größe der Wasserbilanz ist als nächstwichtige Besonderheit diese schon mit der Wage leicht feststellbare Labilität des Gesamtwasserstandes des jungen wachsenden Organismus hervorzuheben. Ebenso aber wie die respiratorischen Wasserdampfzahlen eine von verschiedenen Faktoren abhängige Kurve ergeben, ebenso ist die Körpergewichtskurve für die Wasserbilanz außerordentlich schwierig zu deuten.

Nur in besonders übersichtlich liegenden Einzelfällen ergibt uns der unter Kontrolle des Körpergewichts vorgenommene Wasserbilanzversuch eindeutige Ergebnisse. So können wir uns davon überzeugen, daß z. B. die Zufuhr von Kohlehydraten und Salzen eine augenblickliche Wassereinlagerung bewirken kann, die viel größer ist und schneller vor sich geht als beim Erwachsenen. Derartige Beobachtungen zeigen uns weiter, daß die hydropigene Wirkung der verschiedenen Kohlehydrate und Mineralien eine verschiedene ist.

Die verwickelten Beziehungen zwischen dem Mineralstoffwechsel und dem Wasserhaushalt sind durch alle die zahlreichen daraufhin gerichteten Stoffwechselversuche noch nicht eindeutig geklärt worden. Viele Autoren glauben, daß man die wasserbindende Fähigkeit der einzelnen Salze gerade beim Säugling mit seiner besonderen Neigung zur Wasserretention besonders gut feststellen kann. Die bisherigen Untersuchungen ergaben indessen zum Teil recht widersprechende Ergebnisse, aus denen hervorgeht, daß von einfachen Gesetzmäßigkeiten auch beim Säugling nicht die Rede sein kann. Während sich die bisher erörterten Beobachtungen mit der Wasserbilanz beschäftigen, zielen die nun zu erwähnenden Untersuchungen darauf hin, die Besonderheiten des Typus der Wasserbewegung im jungen wachsenden Organismus zu ermitteln.

Verfolgen wir im Blut die Tagesschwankung des Wassergehaltes über einen längeren Zeitraum durch mindestens 2 mal tägliche Blutwasserbestimmungen in gleichen Abständen von der Nahrungsaufnahme, so ergeben sich folgende Besonderheiten. Während das ältere Kind und der Erwachsene [für die Erwachsenen hat das auch Meyer-Bisch[1]) festgestellt] normalerweise eine ganz regelmäßige abendliche Bluteindickung zeigt, ist der Blutwasserspiegel während des ganzen Säuglingsalters beim gesunden Kind auch im Lauf eines Tages scheinbar regellos den lebhaftesten Schwankungen unterworfen (Rominger und Grunewald). Es ist dies der Ausdruck der großen Labilität des Wasserstandes des Säuglingsblutes. Diese im Blut nachgewiesene Labilität gilt ebenso für die übrigen Organe.

Vergleichen wir nun wieder im Blut den Ablauf der Hydrämiereaktion bei Wasserbelastung im Wasserversuch beim jungen Kind und beim gesunden Erwachsenen, so erweist sich die Quellungsbreite des Säuglingsblutes als nicht besonders größer, wohl aber ist die Geschwindigkeit, mit der die Wasseraufnahme ins Blut und die Wasserweitergabe an die Gewebe erfolgt, wesentlich höher als in den übrigen Altersstufen (Rominger).

Als Hauptwasserreservoir kommt nun in erster Linie die Muskulatur, die 47,7% des gesamten Körperwassers zu speichern vermag [Engel[2])] in Betracht. Es ließ sich nun im Tierversuch feststellen [Lubinski-Rominger[3])], daß das Durchschnittsquellungsmaximum für die in Wasser quellenden Muskeln ausgewachsener Tiere 55,3% des Anfangsgewichtes, das für die junger wachsender Tiere 65,5% beträgt. Beim Muskel ausgewachsener Tiere sind binnen 1 Stunde 60% der Gesamtquellung erreicht, während in derselben Zeit die Muskeln junger Tiere schon 84% der Gesamtquellung erledigt haben. Das Wasserverbindungsvermögen des jugendlichen Muskels ist also nicht wesentlich größer als das der ausgewachsenen, dagegen quillt der jugendliche Muskel deutlich schneller.

Durch diese besondere Eigenschaft ist er befähigt, schneller als beim ausgewachsenen Organismus das Wasser aufzunehmen. Es findet aber, worauf wir oben hingewiesen haben, entsprechend dem ja nur um rund 10% höheren Gesamtwassergehalt des jugendlichen Organismus im allgemeinen auch eine stärkere Wasserabgabe statt. Die Ungenauigkeit des Wasserversuchs widerspricht

[1]) Meyer-Bisch: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 134. 1920.
[2]) Engel: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 51. 1903.
[3]) Lubinski: Dissert. Freiburg 1924.

nicht der Annahme eines beschleunigten Wasserwechsels, da sie ja darauf zurückzuführen ist, daß der Säugling infolge seiner Abhängigkeit von der Ernährungslage keine neutrale Ausgangsstellung besitzt.

Infolge der schnelleren Muskelquellbarkeit wird der Zu- und Abstrom des Wassers, also die oben geschilderte Durchströmung erleichtert.

Beim gesunden Erwachsenen sehen wir die Wasserregulation in festen, nicht leicht beeinflußbaren Bahnen verlaufen. Ausdruck davon ist die Gleichmäßigkeit des Körpergewichts, weiter die Konstanz, ja der Rhythmus seines Blutwasserspiegels. Durch die verhältnismäßig langsame Wasserbindungsfähigkeit seiner Muskulatur und die Exaktheit seiner renalen Wasserausscheidung vermag sich der gesunde Erwachsenenorganismus auch bei Wasserbelastung vor Erschütterungen seines Gesamtwasserstandes zu schützen.

Der junge wachsende Organismus zeigt nicht nur einen viel größeren Wasserumsatz, sondern dabei auch eine stärkere Labilität. Das zeigt sich schon in den starken Schwankungen seines Körpergewichts. Es drückt sich weiter aus in dem Auf und Ab des Blutwasserspiegels, der keinen Rhythmus erkennen läßt. Seine renale Wasserausscheidung ist wechselnd und vielfach unvollkommen. Infolge der leichter und schneller vor sich gehenden Wasserquellung der Muskulatur pflanzt sich jede Erschütterung des Wasserbestandes gewissermaßen durch den gesamten Organismus des Kindes fort. Es besteht bei ihm eine deutliche Neigung zur Wasserretention. Diese Wasserdurchtränkung ist aber, so dürfen wir annehmen, eine Vorbedingung der Protoplasmabildung, also eine Vorbedingung jeglichen Wachstums.

Wie wichtig die Gewährleistung einer ausgiebigen Wasserversorgung für den wachsenden jungen Organismus ist, geht aus den Tierversuchen z. B. Toblers, hervor, mit aller Deutlichkeit aber auch aus der klinischen Beobachtung. Bei ungenügendem Wasserangebot oder krankhaftem Wasserverlust treten beim Säugling Gewichtsstillstand, Fieber und schließlich Gewichtsstürze ein, die von schwerstem Zusammenbruch des Gesamtstoffwechsels begleitet sind. Auf diese Dinge wird an anderen Orten noch einzugehen sein.

Für den regelrechten Gang der Entwicklung hängt vieles von der Festigkeit der Wasserbindung ab. Tobler unterscheidet drei Phasen des Wasserverlustes. In der ersten Phase wird das dem Organismus zur Verfügung stehende Wasser der Reservoire, also im wesentlichen der Muskulatur, abgegeben. In einer zweiten Phase wird der Salzbestand reduziert, um die normale Körperzusammensetzung zu erhalten. Die dritte Phase führt nach Tobler zu Destruktionsverlusten, bei der das Quellungswasser der Organkolloide freigemacht wird.

Die klinische Erfahrung lehrt, daß die an schlaffen, blassen, pastösem Aussehen kenntlichen Säuglinge besonders gefährdet sind, bedrohliche Wasserverluste zu erleiden. Die straffen, kernigen Kinder mit prallem Gewebsturgor und rosiger Hautfarbe dagegen verlieren auch bei akuten Erkrankungen viel weniger Körperwasser. Die feste Wasserverbindung, die sich aus dem Gang der Gewichtskurve einigermaßen sicher beurteilen läßt, und namentlich bei Belastungsproben in Erscheinung tritt, gilt als Zeichen einer normalen Konstitution. Solche Belastungsproben stellen Infekte aller Art dar, oder auch die im Verlauf von Ernährungsstörungen vorkommenden Gewichtsstürze. Bei Kindern, die hierbei die Zeichen einer lockeren Wasserbindung zeigen, spricht man von einer hydrolabilen Konstitution.

Aus alledem geht hervor, daß der Wasserhaushalt beim jungen wachsenden Organismus für den Ablauf der Lebensvorgänge eine sehr viel größere Bedeutung besitzt als beim Erwachsenen. Das Problem der Ernährung ist untrennbar mit der Wasserbilanz verbunden.

5. Drüsen mit innerer Sekretion.

Basch: Wagner u. Bayers Handb. d. Organotherapie. Leipzig: Thieme 1914. — Fischl: Pfaundler-Schlossmanns Handb. d. Kinderheilk. 3. Aufl., Bd. I. 1924. — Kawamura: Die Cholesterinesterverfettung. Jena: Fischer 1911. — Klose u. Vogt: Klinik und Biologie der Thymusdrüse. Tübingen: Laupp 1910. — Landau: Die Nebennierenrinde. Jena: G. Fischer 1915. — Matti: Physiologie und Pathologie der Thymusdrüse. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 10. 1913. — Noeggerath-Eckstein: In Pfaundler-Schlossmanns Handb. d. Kinderheilk. 3. Aufl., Bd. IV. 1924. — Thomas: Brüning-Schwalbes Handb. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. d. Kindesalters Bd. II. Wiesbaden: Bergmann 1913. — Wieland: Pfaundler-Schlossmanns Handb. d. Kinderheilk. 3. Aufl., Bd. I. 1924.

Die *Schilddrüse* der Neugeborenen und Säuglinge zeigt histologisch keine Unterschiede gegenüber dem Erwachsenen [Thomas, Bürkle de la Camp[1])]. Die vielfach und zum Teil noch immer angenommene Desquamation der Schilddrüse Neugeborener [Elkes[2]), Hesselberg[3])], aus der auf eine herabgesetzte Schilddrüsenfunktion während dieser Lebensperiode geschlossen wurde [Isenschmidt[4]) u. a.], wurde schon früher mehrfach als eine postmortale Veränderung aufgefaßt [Müller[5]), Marchand[6]), Sumita[7])]. Diese Ansicht erhält ihre Bestätigung nach neueren Untersuchungen aus dem Aschoffschen Institut; bei Formolfixation des Organs unmittelbar post mortem fehlt die Desquamation [Bürkle de la Camp[1])]. Thomas[8]) konnte übrigens in den Schilddrüsen Neugeborener stets Jod nachweisen.

Das *Gewicht* der Schilddrüse zeigt in den verschiedenen Ländern erhebliche Schwankungen. In Gebirgsgegenden, namentlich in Ländern mit endemischer Schilddrüsenvergrößerung (Kropf) findet man schon beim Neugeborenen höhere Werte. Nach Klöppel[9]) beträgt das Gewicht der Schilddrüse in

	Freiburg i. B.	Göttingen	Berlin
Neugeborene	10,5 g	5,7 g	4,7 g
Einjährige Kinder . . .	9,0 „	4,0 „	2,3 „
2—5 Jahre	20,0 „	9,0 „	6,5 „
6—20 Jahre	31,0 „	24,0 „	19,2 „

Entsprechend häufig findet man in diesen Ländern auch den angeborenen Kropf, der von der einfachen und rasch vorübergehenden Schilddrüsenvergrößerung durch Kongestion infolge des Geburtsaktes zu unterscheiden ist.

Irgendwelche *funktionelle Besonderheiten* der Schilddrüse im Säuglingsalter sind nicht bekannt, wichtig sind dagegen die Ausfallserscheinungen bei angeborenem Mangel oder bei Hypoplasie der Schilddrüse. Namentlich im ersteren Fall findet man die bekannten Ausfallserscheinungen wie nach Schilddrüsenexstirpation beim wachsenden Tier: Das Myxödem mit seiner Herabsetzung des Gesamtstoffwechsels. Dabei bleibt die Dysfunktion der Schilddrüse häufig verborgen, solange die Kinder intrauterin sind (fetomaternale Organkorrelation) bzw. an der Brust mit der Muttermilch die Inkrete erhalten, deren Mangel die Ausfallserscheinungen mit sich bringt. Die frühzeitige Erkennung derartiger

[1]) Bürkle de la Camp: Arch. f. klin. Chir. Bd. 130. 1924.
[2]) Elkes: Inaug.-Dissert. Königsberg 1903.
[3]) Hesselberg: Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 5. 1910.
[4]) Isenschmid: Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 5. 1910.
[5]) Müller, L. R.: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 19. 1896.
[6]) Marchand: Münch. med. Wochenschr. Bd. 29. 1906.
[7]) Sumita: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 23. 1911.
[8]) Thomas: Verhandl. d. 34. Vers. d. Dtsch. Ges. f. Kinderheilk. Göttingen 1923.
[9]) Kloeppel: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 49. 1910.

Zustände ist wichtig, da es sich bei einem Teil dieser Fälle nur um hypothyreotische Formen handelt, bei denen also die Schilddrüse nur vorübergehend an Funktion eingebüßt hat und sich im Laufe der Entwicklung wieder erholt. Die Prognose ist dabei um so günstiger, so früher die Substitutionstherapie mit Schilddrüsenpräparaten einsetzt. Allerdings sind die Erfolge nach Wieland gerade bei den angeborenen Fällen wesentlich ungünstiger als bei denen im späteren Alter entstehenden Athyreosen.

Über die Beziehungen der Schilddrüse zum echten *Kretinismus* sind gerade in der letzten Zeit die Anschauungen wieder schwankend geworden. Die Frage, ob es sich um eine Dysfunktion der Schilddrüse oder um eine Parallelschädigung handelt, ist noch nicht geklärt.

Die *Nebennieren* des Neugeborenen sind verhältnismäßig sehr groß. Sie verhalten sich zur Niere wie 1 : 3 (beim Erwachsenen wie 1 : 28). Kurz nach der Geburt findet ein völliger Umbau der Nebennieren statt (s. Literatur bei Noeggerath-Eckstein) (Thomas, Kawamura, Landau). Es kommt zu einer vollständigen Durchblutung und Einschmelzung der inneren Rindenschicht und dadurch zu einer Degeneration der primären Fasciculo-reticularis. Gleichzeitig wächst der übrige Teil der Rinde, ebenso die Marksubstanz weiter. Gegen Ende des 1. Lebensjahres hört dieser Einschmelzungsprozeß auf, während die Rinde sich aber weiter differenziert. Erst im 2. Lebensjahre ist der Umbau der Nebenniere vollendet; man trifft jetzt eine Dreiteilung der Rinde (Glomerulosa, Fasciculata und Reticularisschicht) wie beim Erwachsenen. Von diesem Zeitabschnitt ab beginnt die Nebenniere — entsprechend dem allgemeinen Körperwachstum — wieder an Volumen zuzunehmen.

Abb. 262. Athyreose bei einem 8 Monate alten Säugling (durch Sektion bestätigt).

Kongenitale Aplasie beider Nebennieren, die aber bis über die Pubertät hinaus durch das übrige Adrenalsystem verdeckt wird und dann erst allmählich das bekannte Bild der Addisonschen Krankheit hervorrufen kann (langsam fortschreitende Kachexie, Blässe, Mattigkeit, Blutdrucksenkung, Veränderung des Hautpigments, Magendarmstörungen), wurde bisher in 5 Fällen beschrieben (H. Strauss). Dieselben Krankheitserscheinungen finden sich auch sonst schon im frühen Kindesalter bei Zerstörung der Nebennieren (cystische Degeneration, Tuberkulose u. a.). Als isolierte Ausfallserscheinung der Nebennierenrinde wurde von Variot und Pironneau eine besondere Form des Zwergwuchses mit Fehlen jeglicher Behaarung und mit greisenhaftem Aussehen beschrieben (Nanisme Type senile).

Veränderungen der Nebennieren bei Infektionskrankheiten junger Kinder werden häufig mit der gleichzeitig beobachteten Kreislaufschwäche in ursächlichem Zusammenhang gebracht, doch ist diese Frage noch nicht geklärt.

Von größerer Bedeutung sind die im frühen Kindesalter nicht allzu selten vorkommenden Geschwülste der Nebennierenrinde, die eine erhebliche Beschleunigung der Körper- und Geschlechtsentwicklung hervorrufen, so daß es z. B. vorkommen konnte, daß ein $5^1/_2$ jähriger Knabe wegen seines Aussehens bei der Aufnahme in das Spital auf die Männerabteilung gebracht wurde (Fall Linser). Er war 138 cm groß, hatte eine Behaarung des Mons pubis und eine Penislänge von 6—9 cm.

Thymus. Die Funktion dieser Drüse und ihre Bedeutung für den Stoffwechsel des Kindes ist auch heute noch nicht geklärt [Fischl, Birk[1]) u. a.]. Auffallend ist ihre verhältnismäßige Größe beim jungen Kind. Sie beträgt beim

Neugeborenen	4,2%	des Körpergewichts
1.—5. Jahre	2,2%	„ „
11.—15. Lebensjahre	0,9%	„ „
46.—55. Lebensjahre	0,2%	„ „

(Hammars, v. Gismondi, zitiert nach Fischl).

Ihr absolutes Gewicht vergrößert sich bis zur Zeit der Pubertät. Die Thymusgewichte betragen nach Hammars

Neugeborene	13,46 g
6.—11. Jahr	22,98 „
11.—15. „	37,52 „
16.—20. „	25,58 „
46.—55. „	12,85 „

Jenseits dieses durch sein Wachstum ausgezeichneten Lebensabschnittes beginnt die normale Altersinvolution, die aber unter besonderen Bedingungen (Kachexie u. a.) auch schon frühzeitig einsetzen kann. *Aplasie* der *Thymus* bei lebensfähigen Kindern wurde nie beobachtet, ebenso fehlen klinische Anhaltspunkte für einen Ausfall dieses Organs. Auch im Tierversuch lassen sich außer Wachstumshemmungen bei einwandfreier Operationstechnik keine weiteren Ausfallserscheinungen feststellen. Die von manchen Autoren [Basch, Matti, Klose[2])] postoperativ beobachtete Rachitis ist als eine unspezifische Schädigung aufzufassen und steht wahrscheinlich in keinem Zusammenhang mit dem Thymusausfall (Fischl, Birk).

Auch die Klinik der Thymusdrüse beschäftigt sich nur mit der *Hyperplasie*, und zwar anläßlich des plötzlichen Todes bisher gesunder Kinder, die autoptisch eine große Thymus zeigen. Abgesehen von vereinzelten und sehr seltenen mechanischen stenosierenden Druckerscheinungen auf die Trachea lassen sich Beziehungen der inneren Sekretion der Thymus zu diesen plötzlichen Todesfällen nicht feststellen, um so weniger, als eine große Thymus bei plötzlich Verstorbenen, z. B. nach Unglücksfällen, die Regel ist.

Auch die Beobachtungen im Krieg ergeben Anhaltspunkte dafür, daß die Größe der lymphatischen Organe und der Thymus mit dem Ernährungszustand schwankt und der Status thymico-lymphaticus und seine Pathogenese nicht geklärt ist [Rössle[3])].

Die *Hypophyse.* Ihr Gewicht beträgt im Säuglingsalter etwa 0,13 g, beim 1—4jährigen Kind etwa 0,25 g, beim 10jährigen 0,33 g. Besonderheiten ihrer Funktion beim jungen Kinde sind nicht bekannt. Als eine im wesentlichen hypophysäre Erkrankung wird vielfach der Diabetes insipidus aufgefaßt, was aber nach dem augenblicklichen Stande der Forschungsergebnisse nicht ohne

[1]) Birk: Verhandl. d. Dtsch. Ges. f. Kinderheilk. Göttingen 1923.

[2]) Klose: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 55. 1910; Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 78. 1913; Therap. Monatshefte Bd. 6. 1915.

[3]) Rössle: Jahresk. f. ärztl. Fortbild. 1919.

weiteres berechtigt ist [Leschke[1]), Oehme[2]) u. a.]. Diese Krankheit kommt übrigens vereinzelt auch schon im Säuglingsalter vor (vgl. Noeggerath-Eckstein).

Die *Epithelkörperchen*. Auch hier finden sich bisher keine Anhaltspunkte für irgendwelche Besonderheiten ihrer Funktion im frühen Kindesalter. Die bei der Spasmophilie beschriebenen Veränderungen [Literatur bei Grosser[3])] ließen sich bei weiteren Nachprüfungen nicht regelmäßig feststellen; daß trotzdem ihrer Dysfunktion bei der Spasmophilie eine pathogenetische Bedeutung zukommen kann, geht aus der Analogie mit der Tetania strumipriva des Erwachsenen hervor (s. im übrigen Spasmophilie).

Das *Pankreas* zeigt funktionell im Säuglingsalter keinerlei Besonderheiten. Über Beziehungen des Insulins zum Wasserhaushalt bzw. Ansatz läßt sich heute ein abschließendes Urteil für den Säugling noch nicht geben.

Die Drüsen mit innerer Sekretion haben auch im frühen Säuglingsalter einen nachhaltigen Einfluß auf das Körperwachstum. Eigentümliche vorübergehende Wachstumsschübe müssen unseres Erachtens mit der beschriebenen verschiedenen Entwicklung dieser Drüsen in Zusammenhang gebracht werden. So sehen wir z. B. im ersten Lebensquartal nicht selten einen Makrogenitalismus mit anderen akromegalen Zügen angedeutet und gelegentlich mit Hydrocephalus vergesellschaftet. Diese Erscheinungen verschwinden wieder im Laufe der weiteren Entwicklung. Vermutlich sind sie der Ausdruck einer Prävalenz eines der innersekretorischen Organe (der Hypophyse?). Da zu gleicher Zeit die oben beschriebene Einschmelzung der Nebennierenrinde sich abspielt, kann auch an einen Einfluß von diesem System her gedacht werden, um so mehr, als bei Geschwülsten der Nebennierenrinde eine entsprechende vorzeitige Entwicklung beobachtet ist (vgl. Noeggerath-Eckstein).

B. Die Ernährung des gesunden Kindes.

1. Die natürliche Ernährung (Brustkind).

Abderhalden: Lehrb. d. physiol. Chem. 1915 — Bahrdt-Edelstein: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 1. 1910. — Birk: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 9. 1910. — Camerer u. Söldner: Zeitschr. f. Biol. Bd. 36. 1896. — Camerer: In Pfaundler-Schlossmanns Handb. d. Kinderheilk. 3. Aufl., Bd. I. 1924. — Feer: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 56. 1902; Bd. 64. 1906. — König: Nahrungsmittelchemie, 4. Aufl. 1903/04. — Langstein, Rott u. Edelstein: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 7. 1913. — Schloss: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 10. 1911. — Sommerfeld: Handbuch der Milchkunde. Wiesbaden: Bergmann 1909.

Die Ernährung des Neugeborenen und Säuglings an der Brust stellt die Fortsetzung der bisherigen intrauterinen Ernährung dar; auch hier bezieht das Kind seine Nährstoffe von der Mutter und nur so ist die optimale Zusammensetzung der Aufbau- und Erhaltungsstoffe gesichert. Daß sich dabei, je nach der Wachstumsintensität der Spezies, beträchtliche Unterschiede in der Zusammensetzung der Milcharten finden, soll hier nur erwähnt und an anderer Stelle noch ausführlicher besprochen werden.

Für rein physiologische Probleme ist die Kenntnis der „natürlichen" Ernährung von besonderer Bedeutung, da sie allein dem biologischen Gesetz einer in sich geschlossenen Entwicklung entspricht. Der Kliniker aber gewinnt von ihr einen Maßstab für die Beurteilung der Entwicklung unter optimalen Ent-

[1]) Leschke: Die wechselseitigen Beziehungen der Drüsen mit innerer Sekretion. Berlin: Marhold 1920.

[2]) Oehme: Med. Klinik Bd. 35. 1919; Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 127. 1918; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 89. 1921.

[3]) Grosser: Zeitschr. f. Kinderheilk. Ref. Bd. 1. 1911; Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 73. 1911.

wicklungen. Die zahlreichen Probleme der „unnatürlichen" (häufig als „künstlich" bezeichnete) Ernährung steht für den Kliniker als Hauptgebiet der Ernährungsstörungen im Vordergrunde.

Das Substrat der „natürlichen" Ernährung, die Frauenmilch, ist ja nach dem Zeitpunkt der Lactation erheblichen Schwankungen unterworfen.

Als *Colostrum* bezeichnen Czerny-Keller das Brustdrüsensekret, welches in seiner chemischen Zusammensetzung und physikalischen Beschaffenheit durch Resorption bei Stauung der Milch in der Brustdrüse verändert ist. Da in den letzten Zeiten der Gravidität und während der ersten Lactationstage in der Brustdrüse Sekretions- und Resorptionsprozesse vor sich gehen, hat die *Erst*milch colostrale Eigenschaften. Dasselbe findet man aber auch bei Milchstauung und gegen Ende der Lactation. Man bezeichnet sie auch als „unreife Milch".

Im *Aussehen* unterscheidet sich die *Erst*milch durch ihre *citronengelbe Färbung*, die von dem Gehalt an Carotinoiden herrührt [Palmer, Ryhiner[1])]. Bei mikroskopischer Betrachtung sind es neben Milchkügelchen zellige Gebilde, die *„Colostralkörperchen"*, die eine Besonderheit des Colostrums darstellen.

Abb. 263. Normale Haltung des Neugeborenen.

Czerny konnte nachweisen, daß die Colostrumzellen Leukocyten sind, die mit feinst emulgierten Fetttröpfchen gefüllt sind. Sie finden sich auch in späteren Lactationsperioden und sind stets bei Milchstauungen vorhanden: offenbar ist es ihre Aufgabe, dabei das Fett aus der Brustdrüse herauszuschaffen.

Die Bedeutung der *Stauung* und *Rückresorption* für die Entstehung des Colostrums wurde gegenüber den bisherigen verschwommenen teleologischen Deutungsversuchen der Zweckmäßigkeit einer derartigen Milchbeschaffenheit in den bestimmten Lebensabschnitten von Czerny erkannt und durch eine Reihe von Beobachtungen und Versuchen bestätigt.

Auch das Auftreten von Milchzucker im Urin der Stillenden während dieser Perioden wird durch Resorption erklärt und stützt diese Theorie.

Die *chemische Zusammensetzung* des Colostrums ist ebenfalls abhängig vom Lactationsstadium. Es ist reicher an Eiweiß (besonders an Albumin, Nuclein, Lecithin, Cholesterin) und an Salzen als die Frauenmilch, dagegen ärmer an Milchzucker, während der Fettgehalt annähernd dem der Frauenmilch entspricht (vgl. die Analyse von Camerer und Söldner).

Fall	Std. p. p.	100 g Colostrum enthalten in g					
		Ges.-N.	Fett	Lactose-Anhydrid	Asche	Trocken-substanz	Rest-substanz
G. 37 Jahr	25—51	0,95	4,08	4,09	0,48	16,04	7,34
	56—61	0,51	3,92	5,48	0,41	14,12	4,36
R. 30 Jahr	26—48	0,34	1,67	5,20	0,36	10,32	3,04
	48—68	0,27	2,02	5,08	0,40	10,12	2,57

[1]) Ryhiner: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 94. 1921.

Normalerweise vollzieht sich nach 3—5 Tagen der Übergang des Colostrums zur *Dauermilch*. Wie sehr dies aber von äußeren Umständen abhängt, zeigen Untersuchungen von Birk. Bei einem schlecht trinkenden Kind, bei dem die Milchsekretion nur langsam in Gang kam, behielt die Colostralmilch 8 Tage lang ihren Charakter, der Eiweißgehalt sank nur langsam ab im Gegensatz zu einem gut trinkenden Kind.

N-Gehalt in Prozenten nach Birk.

Kind E. (schlechter Trinker)	Kind R. (guter Trinker)	Kind E. (schlechter Trinker)	Kind R. (guter Trinker)	Kind E. (schlechter Trinker)	Kind R. (guter Trinker)
2. Tag 1,9 1,7 1,5 1,5 1,1	2. Tag 0,63 0,41 0,35	3. Tag 1,0 0,6 0,47 0,95 0,55	3. Tag 0,25 0,25	6. Tag 0,34 0,13 0,43 0,16 0,21	6. Tag 0,25 0,26

Die *wesentlichste Eigenschaft des Colostrums ist der hohe Eiweißgehalt*. Nach Camerer und Söldner, ebenso nach Czerny ist der Gehalt an Gesamt-N viel größer, als dem Casein und Albumin entspricht, daher auf das Eiweiß der zahlreich vorhandenen Leukocyten zu beziehen. Derselben Ansicht ist v. Pfaundler, der die unlöslichen Globuline 2—4mal, die ungelösten Eiweißstoffe einschließlich der an die geformten Elemente gebundenen 10—30mal stärker konzentriert als in der fertigen Milch fand. Casein und Albumin decken nur einen kleinen Teil des N-Gehalts.

Das *Colostralfett* hat eine auffallend hohe Jodzahl; sie stimmt mit der des menschlichen Körperfettes überein. Mit zunehmender Lactation wird nach Engel auch Nahrungsfett in die Milch gebracht.

Bei den *Mineralstoffen* fällt namentlich der höhere Gehalt an Na (Birk, Schloss) und an P (Birk) auf.

Der *Brennwert des Colostrums* schwankt nach Langstein, Rott und Edelstein zwischen 1500 und 500 Cal. pro Liter.

Die H-Ionenkonzentration beträgt etwa $0{,}75 \cdot 10^{-7}$ [Szilli[1])], also entsprechend dem Blutplasma.

Was die *biologischen Eigenschaften des Colostrums* anbelangt, die vielfach in ihrer Zweckmäßigkeit für den Nahrungsbedarf des Neugeborenen betont werden, so glauben Czerny-Keller auf Grund ihrer Auffassung von der Entstehung des Colostrums diese in ihrer Bedeutung für die Ersternährung nicht überschätzen zu dürfen. Die bekannte Erfahrung, daß man Neugeborene auch mit bestem Erfolge mit reifer Frauenmilch (Ammenmilch) ernähren kann, spricht jedenfalls in ihrem Sinne.

Die *Dauermilch* („reife Frauenmilch") ist nach Czerny-Keller das Brustdrüsensekret stillender Frauen, bei denen keine nachweisbare Resorption an Milchbestandteilen in der Brustdrüse vorhanden ist.

Für die *chemische Analyse* der Dauermilch gelten dieselben Voraussetzungen wie für das Colostrum; auch hier findet man erhebliche Schwankungen der Zusammensetzung der einzelnen Tagesportionen. Sogar Proben, die von der einen oder der anderen Brust gleichzeitig abgenommen wurden, unterschieden sich beträchtlich voneinander. Schon im Verlaufe der einzelnen Mahlzeiten kommt es zu solchen Schwankungen. So kann z. B. bei derselben Frau die erste Milchportion 1—3% Fett enthalten, die letzte dagegen bis zu 6—10% Fett.

[1]) Szilli: Biochem. Zeitschr. Bd. 84. 1917.

Daraus ergibt sich für die Bewertung chemischer Milchanalysen, daß stets nur Durchschnittswerte, die aus den Tagesmengen gewonnen werden, verwertbar sind. Entsprechende Stoffwechseluntersuchungen dürften daher streng genommen nur mit abgespritzter Frauenmilch vorgenommen werden, wobei allerdings der Mangel des Saugreizes für die Brust sowie die unnatürliche Art der Fütterung beim Säugling eine gewisse Fehlerquelle mit sich bringen.

Die *Durchschnittswerte der Zusammensetzung der Frauenmilch* sind nach König von 173 Analysen:

Gehalt	Spez. Gew.	Wasser %	Casein %	Albumin %	Ges.-N. Substanz %	Fett %	Milchzucker %	Asche
Niedrigster .	1,0200	83,88	0,20	0,28	0,68	1,27	3,68	0,03
Höchster . .	1,0364	91,40	1,85	2,48	5,02	5,20	8,76	1,87
Mittlerer . .	1,0298	87,58	0,80	1,21	2,01	3,74	6,37	0,30

Einer Aufstellung der Zusammensetzung von Czerny-Keller entnehmen wir folgende Werte:

Ges.-N. %	Eiweiß %	Casein %	Albumin %	Zucker %	Fett %	Asche %	Trockensubstanz %	Analysen von
—	1,94	—	—	6,30	3,11	0,19	11,78	Pfeiffer
—	—	1,2	0,5	6,0	3,8	0,2	11,7	Lehmann
—	1,03	—	—	7,03	4,07	0,21	—	Heubner u. Hoffmann
—	1,17	—	—	6,8	3,9	0,17	—	V. u. J. Adriance
—	1,12	—	—	7,18	3,91	0,19	13,16	Guirand
—	1,10	—	—	4,67	3,21	—	—	Johannescu
—	1,03	—	—	6,56	3,38	0,21	11,95	Camerer u. Söldner
0,25	1,56	—	—	6,95	4,83	—	—	Schlossmann
0,26	—	—	—	7,14	3,47	—	—	Schlossmann
—	1,19	—	—	7,18	3,11	0,21	11,7	Elsdon
-	—		—	—	3,28	—	19,78	Elsdon

Die Werte zeigen dabei eine bemerkenswerte weitgehende Übereinstimmung untereinander.

An *Mineralien* sind in der Frauenmilch vorhanden CaO, MgO, Na_2O, K_2O, P_2O_5, F_2O_3 und Cl. Untersuchungen über ihren prozentualen Anteil an der Zusammensetzung der Asche sind von den verschiedensten Seiten angestellt, zeigen aber ebenfalls recht unterschiedliche Werte. Hier mögen die Analysen von Schloss angegeben werden.

In 100 ccm Frauenmilch enthalten:

	Durchschnitt von 10 Analysen	Mischmilch I	Mischmilch II
CaO	0,038	0,039	0,038
MgO	0,0086	0,0076	0,007
Na_2O	0,019	0,016	0,02
K_2O	0,053	0,053	0,054
P_2O_5	0,04	0,045	0,038
Cl	0,03	—	0,031
Oxydasche	0,18	0,19	0,18

Über die Veränderung der Frauenmilch während der Lactation sind eine Reihe von Untersuchungen angestellt worden. War doch auch hier für den Kliniker eine Zeitlang die Frage nicht ohne Interesse, ob das „Altern" der Frauenmilch nicht irgendwelche Bedeutung namentlich für die Ernährung junger Säuglinge durch Ammen besitze. Die Erfahrung hat allerdings gezeigt, daß dies nicht

der Fall ist. In einer Zusammenstellung der einschlägigen Arbeiten kamen Czerny-Keller zu dem Schlusse, daß zwar mit fortschreitender Lactation der Gehalt an Eiweiß sowie an Gesamtasche, Natrium und Chlor sich verringert, daß diese Werte aber doch nicht die individuellen Schwankungen der Milch verschiedenen Frauen übertreffen.

Birk[1]) konnte dann auch vor kurzem einen wichtigen Beitrag zu dieser Frage liefern. In seiner Klinik war eine Frau fast 3 Jahre als Amme tätig; sie lieferte in dieser Zeit 2167 l Milch, durchschnittlich 2 l pro Tag (!). Die Analyse dieser Milch ergab nun nach fast 3jährigem Stillen völlig normale Werte.

Bei einer genügend langen Beobachtung findet man also nicht ein gesetzmäßiges Absinken des Eiweiß- und Salzgehaltes, das etwa als Erschöpfung aufgefaßt werden könnte, vielmehr geht am Ende der Lactation — entsprechend dem Colostrum — der Aschen- und Eiweißgehalt wieder in die Höhe. Milchzucker und Fett verlaufen parallel der Lactationskurve. Der *Brennwert der Frauenmilch* beträgt bei einer durchschnittlichen Zusammensetzung von 3,47% Fett, 7,14% Zucker und 1,63% Eiweiß 628,28 Cal. (Czerny-Keller).

Zusammensetzung der Milch nach fast 3jähr. Stillen		Durchschnittliche Zusammensetzung
In 100 ccm Milch		
Stickstoff . . .	0,16 g	0,15—0,25 g
Eiweiß	1,02 „	1,0 g
Fett	5,4 „	4,5 „
Milchzucker . .	7,4 „	7,0 „
In 1000 ccm Milch		
K_2O	720 mg	884 mg
Na_2O	360 „	357 „
CaO	400 „	378 „
MgO	65 „	53 „
F_2O_3	2 „	2 „
P_2O_5	490 „	310 „
Cl	574 „	591 „

Folgende Eigenschaften einzelner Bestandteile der Frauenmilch sind von Bedeutung. Der *P-Gehalt* des Frauenmilchcaseins ist nach Langstein-Edelstein geringer als der des Kuhmilchcaseins; sie schließen daraus, daß die Caseine nicht identisch sind; diese unterscheiden sich auch sonst durch einige physikalisch-chemische Eigenschaften, so in ihrem isoelektrischen Punkt (vgl. György, Abschnitt Magenverdauung). Dies ist vielleicht von Bedeutung für den Ablauf der Verdauung (s. dort) (Ausflockung, Gerinnung, HCl-Bindungsvermögen).

Die Milch der verschiedenen Frauen unterliegt individuellen Schwankungen und zeigt dabei oft erhebliche Unterschiede in ihrer Ausflockbarkeit. Dabei wird die Milch derselben Frauen stets in der gleichen Weise ausgeflockt; auch während einer Beobachtungszeit von über 7 Monaten hält sich bei der einzelnen Frau die Ausflockbarkeit konstant. Dieses hat seinen Grund in der individuellen verschiedenen Beschaffenheit des Caseins selbst. Das Kuhcasein verhält sich bezüglich der Ausflockbarkeit völlig analog dem Frauencasein. Dabei zeigt das Kuhcasein eine bedeutend höhere Ausflockbarkeit als das Frauencasein. Demnach ist der Unterschied der Ausflockbarkeit des Frauen-Kuhcasein nur graduell verschieden[2]).

Die *Fette* der Frauenmilch sind feiner emulgierbar als bei der Kuhmilch, ihr Schmelzpunkt liegt bei 34°, ihr Erstarrungspunkt bei 20,2° [Ruppel[3])]. In der frischen Frauenmilch finden sich nur Spuren flüchtiger Fettsäuren [Ruppel, Huldschinsky[4])]. Die Jodzahl ist nach Bode 46,5—49,5. Die Zusammensetzung des Frauenmilchfettes ist bis zu einem gewissen Grad von der Art der Nahrung abhängig. Bei entsprechender Verabreichung ließen sich im Milchfett nachweisen

[1]) Birk: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 25, S. 32. 1923.
[2]) Meyer, Hugo: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 31. 1926.
[3]) Ruppel: Zeitschr. f. Biol. Bd. 31. 1895.
[4]) Huldschinsky: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 3. 1911.

Gänsefett, Leinöl und Palmin [Thiemich[1])], Jodsesamöl [Bendix[2])], Sesamöl, Leinöl und Olivenöl [Engel[3])]. Bei Berücksichtigung gerade der Besonderheiten der Fetternährung bzw. ihres Ersatzes in den Kriegs- und Nachkriegsjahren sind diese Befunde wichtig.

In diesem Zusammenhang soll gleich die Frage erörtert werden, ob durch eine mangelhafte Ernährung der Mutter ihre Milchproduktion in qualitativem Sinne ungünstig beeinflußt werden kann. Daß hungernde Mütter vielfach ein Sinken bzw. völliges Versagen ihrer Milchproduktion erleben, ist ja eine alte Erfahrung, die allerdings nicht rein energetisch betrachtet werden kann, da auch psychische Einflüsse eine nicht unerhebliche Rolle dabei spielen. Die Erfahrungen der Tierzüchter sprechen in demselben Sinne.

Die Ernährungsschwierigkeiten während des Krieges rückten diese Frage von neuem in den Vordergrund und ließen das Gespenst einer Schädigung der kommenden Generationen erstehen. Untersuchungen, die sich aber mehr auf quantitative Veränderungen in der Zusammensetzung der Frauenmilch bezogen, wurden von verschiedener Seite angestellt. Momm und Kraemer[4]) lehnen auf Grund ihrer Beobachtungen, die sich allerdings mehr auf klinisches Material erstrecken, eine Veränderung in der Zusammensetzung ab. Klotz[5]) beobachtete dagegen doch abnorm geringe Fett- und Eiweißwerte, ebenso Lederer[6]) eine Erniedrigung des Fett- und Zuckergehaltes. Schon früher konnten Johannescu[7]), ebenso Moll[8]) den Fettgehalt einer fettarmen Frauenmilch durch Fettzulage in der Nahrung steigern. Auf ein Fehlen der Ergänzungsstoffe weisen Hess und Unger[9]) hin und glaubten so die schwere Rachitis bei Negerbrustkindern erklären zu können. Auch bei uns in Deutschland sind ja Rachitisfälle an der Brust gelegentlich zu beachten. Gralka[10]) bringt das gehäufte Auftreten von Keratomalacie bei Brustkindern in Zusammenhang mit der mangelhaften Ernährung der Mutter und der dadurch bedingten Armut an Ergänzungsstoffen in der Milch. Takasu[11]) beobachtete, daß die Brustkinder beriberikranker Frauen in derselben Weise erkrankten.

Wenn auch die Bedeutung der Ergänzungsstoffe etwa für die Rachitisgenese heute wieder weniger geklärt ist, als es in den vergangenen Jahren den Anschein hatte, so scheinen doch die experimentellen Tierversuche eine Bestätigung der Annahme einer qualitativen Unterernährung an der Brust zu geben. Dem einen von uns (Eckstein) gelang es in seinen Versuchen mit v. Szily[12]) — entsprechend den Untersuchungen Abderhaldens[13]) — einwandfrei den Nachweis zu erbringen, daß eine vitamin-A-faktorfreie Ernährung des säugenden Muttertieres schwerste Schädigungen der Jungen herbeiführt. Von amerikanischer Seite ist die Frage, ob Jahreszeit, Trockenfütterung und Grünfütterung einen Einfluß auf den Vitamingehalt der Kuhmilch zeigt, nachgegangen worden [Daumond, Coward

[1]) Thiemich: Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 9. 1899.
[2]) Bendix: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 43. 1906.
[3]) Engel: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 43. 1906.
[4]) Momm u. Kraemer: Münch. med. Wochenschr. Bd. 64. 1917; Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 48. 1919.
[5]) Klotz: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 26. 1920.
[6]) Lederer: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 31. 1921.
[7]) Johannescu: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 39. 1895.
[8]) Moll: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 48. 1908.
[9]) Hess u. Unger: Journ. of the Americ. med. assoc. 1917 u. 1918.
[10]) Gralka: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 26. 1923.
[11]) Takasu: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 80. 1914.
[12]) Eckstein u. v. Szily: Klin. Wochenschr. Bd. 3. 1924; Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. 71. 1923.
[13]) Abderhalden: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 175. 1919.

und Watson[1])], ohne daß sich eine entsprechende Veränderung der Milch mit Sicherheit hätte nachweisen lassen. Auch entsprechende Untersuchungen von Rosenau[2]) zeigten, daß der Vitamingehalt bei dem üblichen Konservierungsverfahren auch bei Büchsenmilch nicht nennenswert herabgesetzt wird.

Überhaupt muß bei allen derartigen Experimenten bedacht werden, daß die Tierversuche unter extremen Bedingungen stattfinden, wie sie an Menschen höchstens gelegentlich — aber doch immerhin, etwa bei unzweckmäßiger Konservierung der Milch — vorkommen könnten. In diesen Fällen wird ja — wie dies ja auch aus den Versuchen hervorgeht — der Vitaminvorrat der Muttertiere bis zu einem gewissen Grad die fehlenden Stoffe ersetzen. Diesen Standpunkt haben wir auch anläßlich der Beurteilung einer neuen Futterkonservierungsart (Elektroheu) für die Qualität der Kuhmilch an anderer Stelle vertreten [Eckstein-Rominger[3])].

Nach alledem kann man von einer biologischen Konstanz der Frauenmilch nicht sprechen, da immerhin eine Beeinflussung ihrer Zusammensetzung qualitativer und quantitativer Art durch die Ernährung der Mutter innerhalb gewisser Grenzen möglich ist.

Die Angaben über den Gehalt von organischem P schwanken erheblich (Czerny-Keller); ihm kommt wohl für den Aufbau, namentlich auch — wie die neuen experimentellen Untersuchungen über Rachitis zeigen — auch für das normale Knochenwachstum eine größere Bedeutung zu. Desgleichen gehen die Angaben über den an sich geringen Fe-Gehalt der Frauenmilch auseinander (nach Bahrdt und Edelsteins Zusammenstellung 0,0007—0,05 mg in 1 l). Die Theorie Bunges wird heute, wie an anderer Stelle erwähnt ist, allgemein abgelehnt.

Abb. 264. Hasenscharte und Gaumenspalte (Cheilognathopalatoschisis).

Auf die Frage der Verschlechterung der Milch durch arteigene Toxine — der Übergang von Arzneistoffen in die Milch ist ja bekannt — (s. Romingers Zusammenstellung in Pfaundler-Schlossmann II u. III), etwa bei der Menstruation, soll noch kurz eingegangen werden. Bei unbefangener Einstellung hat man gelegentlich in Einzelfällen den Eindruck, als ob das Zusammentreffen der Menstruation mit Durchfallserkrankungen der Brustkinder in einem ursächlichen Zusammenhang steht. Beobachtungen von Schick[4]), nach denen der Schweiß menstruierender Frauen Blumen leichter zum Welken bringen sollte, bzw. von Frank[5]), der dasselbe bei der Milch menstruierender Frauen sah, könnten vielleicht in diesem Sinne aufzufassen sein. Demgegenüber steht aber die Häufigkeit der Menstruation bei Stillenden und das doch recht seltene Auftreten von Störungen bei den Brustkindern [Engel[6])]. Sind doch nach Finkel-

[1]) Daumond, Coward u. Watson: Biochem. journ. Bd. 15. 1921.
[2]) Rosenau: Boston med. a. surg. journ. Bd. 148. 1921.
[3]) Eckstein-Rominger: Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 13.
[4]) Schick: Wien. klin. Wochenschr. 1920.
[5]) Frank: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 21. 1921.
[6]) Engel: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 22. 1922.

stein etwa die Hälfte aller Stillenden, dabei schon mehr als ein Drittel innerhalb des 1. Vierteljahres, menstruiert. Damit fällt wohl die Berechtigung einer derartigen Annahme weg.

In der chemischen Zusammensetzung jedenfalls konnten auch schon frühere Untersuchungen keine wesentlichen Veränderungen während der Menstruation nachweisen (Langstein, Meyer, Bamberg).

Die *chemische* Reaktion der frischen Frauenmilch beträgt nach Davidsohn[1]) H $1{,}07 \cdot 10^{-7}$.

Neben den Besonderheiten der Milchbeschaffenheit soll nun auf die Milchaufnahme beim Brustkind eingegangen werden. Über den Mechanismus des Saugens haben wir an anderer Stelle bereits berichtet (vgl. Abschnitt I A. 3). Hier mag nur noch kurz auf die Stillschwierigkeiten hingewiesen werden, die einmal von seiten der Mutter (Ungeeignetheit der Brust [Hohlwarzen, Einrisse, Entzündungen] bzw. Allgemeinerkrankungen, die das Kind gefährden würden, z. B. Tuberkulose), sodann häufiger von seiten des Kindes (Mißbildungen [Hasenscharte], Schwäche, Saugungeschicklichkeit, Trinkfaulheit, Brustscheu, Verlegung der Atmungswege durch Katarrhe und Entzündungen) die natürliche Ernährung erschweren bzw. unmöglich machen.

Abb. 265. Hasenscharte und Gaumenspalte, doppelseitige, als schweres Stillhindernis von seiten des Kindes.

Im übrigen liegen eine große Zahl von Beobachtungen an Brustkindern vor, bei denen über lange Zeit hindurch die täglichen Nahrungsmengen sowie die Größe und Dauer der Einzelmahlzeiten bestimmt wurden (Hachner, Feer, Ahlfeld, Laure u. a.).

Die *Zahl* der Mahlzeiten wird sehr häufig von dem Nahrungsbedürfnis des Kindes bestimmt, die allerdings durch Erziehung des Kindes und auch der Mutter in gewissen Grenzen beeinflußbar ist.

Nach dem Vorschlag von Czerny begnügt man sich meist mit 5 Mahlzeiten, die tagsüber in Abständen von 4 Stunden verabreicht werden. Doch muß man unter Umständen Zugeständnisse zu kleineren Pausen und dementsprechend häufigeren Mahlzeiten, namentlich beim jungen Kinde, machen. Das beeinträchtigt natürlich auch die *Größe der Einzelmahlzeit*, die außerdem von dem Milchreichtum der Brust und der Zusammensetzung der Milch, namentlich deren Fettgehalt, beeinflußt wird [Gregor[2])]. So ist es verständlich, daß die einzelnen Mahlzeiten verschieden groß sein können. Die Durchschnittsvolumina der Einzelmahlzeiten betragen nach Feer:

1. Woche	2. Woche	3.—4. W.	5.—8. W.	9.—12. W.	13.—16. W.	17.—21. W.	21.—24. W.
40—50 g	80—90 g	85—110 g	120—133 g	140 g	150 g	155 g	160 g

[1]) Davidsohn: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 9. 1913.
[2]) Gregor: In Volkmanns Sammlung klin. Vorträge Bd. 302. 1901.

Die *tägliche Nahrungsmenge* beläuft sich nach Camerer und Feer auf:

1. Tag	= 0 g	Mitte der 2. Woche	= 500 g
2. „	= 90 „	„ „ 4. „	= 600 „
3. „	= 190 „	„ „ 8. „	= 800 „
4. „	= 310 „	„ „ 14. „	= 850 „
5. „	= 350 „	„ „ 20. „	= 900 „
6. „	= 390 „	von da ab	1000 „
7. „	= 470 „		

Eine bessere Übersicht über die Beziehungen zum Energiehaushalt geben die Heubnerschen Grundzahlen (s. S. 1295).

Die *Dauer der Mahlzeit* soll durchschnittlich 20 Minuten betragen, häufig wird sie bei dem satten Kind, das an der Brust einschläft, schon nach 10 bis 12 Minuten beendigt. Sie ist ebenfalls abhängig von der Füllung der Brust und von der Saugkraft bzw. Ermüdbarkeit des Kindes, die gelegentlich, etwa bei schwachen Kindern, eine wirkliche, dem Nahrungsbedarf angepaßte Sättigung behindert. Das Kind trinkt während der Mahlzeit nicht mit unverminderter Stärke, vielmehr zeigten Untersuchungen von Feer, daß die Kinder im Beginn

Abb. 266. 2 Monate alter gesunder Säugling, der den Kopf schon sicher hebt und bewegt.

der Mahlzeit mehr Milch zu sich nehmen als später, d. h. also, daß mit der Dauer des Trinkens die Trinkmenge in der Zeiteinheit abnimmt. Man sieht das auch an den selteneren Schluckbewegungen gegen Ende der Mahlzeit. Nach Feer trank z. B. ein Säugling

in den ersten 8 Minuten . . .	112 g		
in den zweiten 5 Minuten . .	64 „	in den ersten 5 Minuten . .	110 g
in den dritten 5 Minuten . .	16 „	in den folgenden 3 Minuten .	35 „

Die Ernährung der *Frühgeburten* zeigt ebenfalls Besonderheiten. Die starken Ansprüche, die der Stoffwechsel der Frühgeburten an die Energetik stellt, stehen häufig in einem gewissen Gegensatz zu der noch unvollkommenen Leistungsfähigkeit dieses Organismus. Abgesehen von gelegentlichen Störungen der Wärmeregulation und des Atmungsmechanismus findet man ab und zu Fehlen des Saugreflexes sowie öfters Saugschwäche. Die absoluten Trinkmengen hängen in besonderem Grade von dem Zustand der Frühgeburt ab. Nach einer Zusammenstellung von Langstein-Meyer beträgt die *Milchaufnahme* pro Tag und pro kg Körpergewicht:

Alter	Nach Camerer	Nach Camerer	Nach Oppenheimer	Nach F. L. Meyer
4. Woche	164	160	159	-
7. „	174	180	175	-
10. „	158	160	166	243 (!)

	Geburtsgewicht g	Woche	Absolutes Gewicht g	Gesamttrinkmenge pro Mahlzeit g	Frauenmilch pro kg Körpergewicht g	Calorienzahl pro kg Körpergewicht
1.	2020	4.	2400	450	185	131
		7.	3200	600	200	140
		10.	3700	700	185	131
2.	1160	4.	1300	200	154	107
		7.	1750	350	200	140
		10.	2000	400	200	140
3.	1850	4.	2060	350	170	119
		7.	2250	450	200	140
		10.	3100	600	190	133
4.	1800	4.	2000	220	110	77
		7.	2250	250	119	85
		10.	2500	350	140	100
5.	1750	4.	2250	450	220	150
		7.	2800	600	214	155
		10.	3200	650	200	140
6.	1700	4.	1800	350	230	160
		7.	1900	400	210	145
		10.	2250	500	220	155
7.	1600	4.	1750	300	170	120
		7.	2150	550	250	175
		10.	2600	600	230	160
8.	1950	4.	1900	400	210	147
		7.	2200	500	225	155
		10.	2500	600	240	165
9.	1450	4.	1450	350	240	168
		7.	1700	350	200	140
		10.	1850	450	240	168
10.	1100	4.	1500	300	200	140
		7.	1850	350	190	133
		10.	2200	500	225	155
11.	1400	4.	1500	250	165	115
		7.	1800	300	170	120
		10.	2200	400	180	125
12.	1800	4.	1700	300	176	124
		7.	2100	400	190	133
		10.	2300	400	170	120
13.	1750	4.	1630	300	170	120
		7.	2000	350	175	124
		10.	2400	500	200	140
14.	2100	4.	2200	300	135	95
		7.	2400	400	170	120
		10.	2600	500	190	135
15.	1330	4.	1400	300	214	150
		7.	1800	350	195	136
		10.	2500	450	180	126
16.	1390	4.	1800	300	166	116
		7.	2300	500	220	155
		10.	2600	600	235	165
17.	1600	4.	1850	350	190	133
		7.	2250	400	175	122
		10.	2500	500	200	140
18.	2000	4.	2400	500	205	145
		7.	2900	600	200	140
		10.	3400	700	200	140
19.	1450	4.	1500	300	200	140
		7.	1850	350	185	130
		10.	2200	450	205	145

Nach der Tabelle S. 1357 würde eigentlich nur der Wert der Beobachtung von L. F. Meyer über den des ausgetragenen Kindes steigen. Tatsächlich gibt es eine Reihe von Frühgeburten, die bei Energiequotienten gedeihen, die denen normaler Kinder entsprechen (Birk, Finkelstein u. a.), für die Mehrzahl der Fälle sind aber die relativ größeren Nahrungsmengen eine Voraussetzung für ein gutes Gedeihen (Finkelstein). Eigene Beobachtungen (siehe nebenstehende Tabelle) von 19 gut gedeihenden Frühgeburten mit einem Geburtsgewicht von 1100—2100 g zeigen erhebliche Schwankungen im Nahrungsbedarf, so z. B. Nr. 4 auffallend niedrige Werte, andere wieder höhere. Bestimmte Zusammenhänge mit der Konstitution dieser Kinder ließen sich nicht ermitteln. Die Nahrungsmengen steigen in den ersten Tagen langsam von 50—150 g pro die bis zu 190—350 g. Die geringen Vorräte an Mineralien verlangen schon eine frühzeitige Zufütterung an Gemüsen, zweckmäßigerweise auch von P- und Kalkpräparaten, da ja Phosphorsäure und Kalk erst gegen Ende der Schwangerschaft eingelagert werden. Dasselbe gilt auch für die frühzeitige Zufütterung von Ergänzungsstoffen (Lebertran, Citronensäuren, Fruchtsäfte).

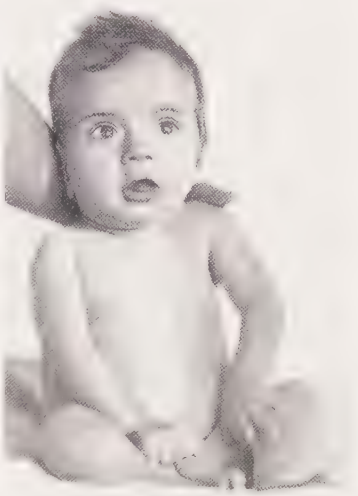


Abb. 267. Gesunder Säugling mit 5 Monaten, der mit Unterstützung zu sitzen beginnt.

Die Frauenmilch ist nur für die ersten Monate geeignet, die zum Aufbau nötigen Stoffe zu liefern. Spätestens vom 6. Monat ab sollte daher eine Beikost gegeben werden, besser aber zum Teil schon früher. Als solche kommen in Betracht alle möglichen Arten von Breien (Grieß, Zwieback, Mais u. a.) sowie frisches Gemüse, Kompott und Obst, die letzteren namentlich wegen ihres Gehaltes an Aschen und Ergänzungsstoffen. Wenngleich auch bei einzelnen Naturvölkern und gelegentlich bei uns Kinder über das 1. Lebensjahr hinaus gestillt werden, so ist es doch wohl schon mit Rücksicht auf den mütterlichen Organismus richtiger, das Stillgeschäft gegen Ende des 3. Trimenon abzubrechen und die Mahlzeiten allmählich mit Tiermilch und Beikost zu bestreiten. Irgendwelche besonderen Vorteile bietet in diesem Alter die natürliche Ernährung für das Kind nur noch unter bestimmten pathologischen Bedingungen. Mit dem Übergang in das Kleinkindesalter besitzt der normale Organismus die Eigenschaften, sich auch aus schließlich artfremden Nahrungsstoffen das Erforderliche zum Aufbau zu holen und zu verarbeiten.

2. Die unnatürliche Ernährung des Säuglings.

Die häufigste dazu verwandte Milchart ist die Kuhmilch, etwas seltener die Ziegenmilch und in Deutschland nur ganz selten Esels- und Stutenmilch.

Die verschiedenen Milcharten unterscheiden sich voneinander — wie schon bei dem Abschnitt der natürlichen Ernährung erwähnt — recht erheblich in ihrer Zusammensetzung. Wir entnehmen einer Zusammenstellung von Finkelstein aus umstehender Tabelle ersichtliche Angaben.

Die Voraussetzungen, die wir bei Berücksichtigung der individuellen Schwankungen der Tagesportionen der Frauenmilch für die Bedeutung der

	Frau	Kuh	Ziege	Esel
	Calorien pro Liter			
	436—790	673	803	427—490
	In Prozenten			
Casein	0,6—1,0	3,0	3,8	0,6—1,8
Lactalbumin und Lactglobulin	0,5	0,3	1,2	0,3—0,7
Milchzucker	6,4	4,4	2—5	5—6
Fett	5,0	4,0 (2,7—4,8)	3,4	1,0
Gesamtasche	2,0	7,0	7,7 (10,0)	4—5
K_2O	0,5—0,9	1,8	1,3	0,84
Na_2O	0,13—0,3	0,5 (1,169 Pelka)	0,3	0,3
CaO	0,3—0,4	1,7—2,0	1,9	1,0
MgO	0,05—0,08	0,2	0,15	0,13
F_2O_3	0,001—0,004	0,004—0,007	0,03	0,01
P_2O_5	0,24—0,4	2,0—2,4	2,8	1,5
Cl	0,27—0,9	0,8	1,0	0,31

chemischen Analysen angeführt haben, gelten in derselben Weise auch für die Analysen der *Kuhmilch*. Hier spielen außerdem auch noch Rassenunterschiede eine erhebliche Rolle für die Zusammensetzung der Milch. Als Durchschnittswerte mögen diejenigen der Analysen von König bei Mischmilchen gelten:

Gehalt	Spez. Gew.	Wasser %	Casein %	Albumin %	N-Substanz %	Fett %	Milchzucker %	Asche %
Niedrigster	1,0264	80,32	1,91	0,23	2,07	1,48	3,23	0,50
Höchster	1,0368	90,22	4,65	1,61	6,40	6,47	5,68	1,45
Mittlerer	1,0313	87,27	2,88	0,51	3,39	3,68	4,94	0,72

Dabei ist ferner zu beachten, daß, wie schon mehrfach erwähnt, sich das Fett und Eiweiß nicht nur quantitativ in ihrem Anteil von der Milchzusammensetzung unterscheiden, sondern auch qualitativ. Dies dürfte gerade für die Verdauung und Ausnutzung von der allergrößten Bedeutung sein. So verhält sich z. B. das Caseinalbumin in der Kuhmilch 6—10 : 1, in der Frauenmilch 1—2 : 1. Dementsprechend sind in 1 l Kuhmilch 27—30 g Casein und 2—3 g Albumin, in derselben Menge Frauenmilch etwa 8 g Casein und 6 g Albumin (Bergell). Dazu kommt noch der erheblich höhere P-Gehalt des Kuhmilchcasein gegenüber dem Frauenmilchcasein. Auch auf die Unterschiede im isoelektrischen Punkt und dementsprechend im Ausflockungsvermögen haben wir schon mehrfach hingewiesen (s. Abschnitt Magenverdauung, S. 1313).

Ein weiterer Unterschied bei der Verwendung von Kuhmilch ist die leichtere Möglichkeit der Verunreinigung und bakteriellen Infektion, wie sie durch den längeren Weg von der Produktionsstätte zum Konsumenten, durch die dazwischengeschalteten Gefäße und vor allem auch durch die Melker bedingt sind. Entsprechend können auch Erkrankungen der Kühe (z. B. Tuberkulose) die Verwertbarkeit der Milch beeinträchtigen. Besondere Gefahren drohen ferner auch durch mangelhafte Zubereitung, namentlich zu langes Kochen, das zu einer Denaturierung und Zerstörung der Ergänzungsstoffe führt. Rohe Kuhmilch wird wegen der Infektionsgefahr bei uns ja fast nie genossen. Eine Überlegenheit gegenüber der gekochten Kuhmilch läßt sich nicht nachweisen.

Eine besondere Erscheinung ist die vereinzelt zu beobachtende giftige Wirkung kleinster Mengen von Kuhmilch, die sog. „*Kuhmilchidiosynkrasie*" bei Brustkindern, die unter dem schweren Bild eines anaphylaktischen Schocks

mit Ödemen und Fieber verläuft [FINKELSTEIN[1]), SCHLOSSMANN[2]), MORO[3]), SCHRICKER[4])] (vgl. Literatur) und erworben oder angeboren vorkommt [MORO[3]), LUST[5])].

Vielleicht ist dabei eine Überempfindlichkeit des kindlichen Magendarms gegen Eiweißkörper, vor allem gegen das Casein der Milch, vorhanden [NEUHAUS und SCHAUB[6]), SCHRICKER].

Über die physiologischen Besonderheiten der *Ziegenmilch* ist hinsichtlich ihrer Zusammensetzung schon alles Wesentliche S. 1360 mitgeteilt. Sie enthält verhältnismäßig viel lösliche Fettsäuren: Capron-, Capryl- und Caprinsäuren, und zwar etwa 8mal soviel als die Kuhmilch. Nach STOELTZNER[7]) sollen diese Säuren hämolytische Wirkung ausüben und so häufig die „Ziegenmilchanämie" hervorrufen. Diese Anschauung fußt auf der Feststellung der hämolytischen Wirkung der Ölsäure durch FAUST und TALQUIST. Bei Anerkennung der Häufigkeit der Ziegenmilchanämie wird jedoch neuerdings von BROUWER[8]) die ursächliche Bedeutung dieser Fettsäuren abgelehnt. Auch unsere eigenen Beobachtungen, die sich auf den häufigen Genuß von Ziegenmilch im Industriegebiet erstrecken und — falls die Milch in der richtigen Verdünnung verabreicht wurde — durchaus nicht öfter als bei Kuhmilchernährung Anämien entdecken ließen, sprechen in diesem Sinne.

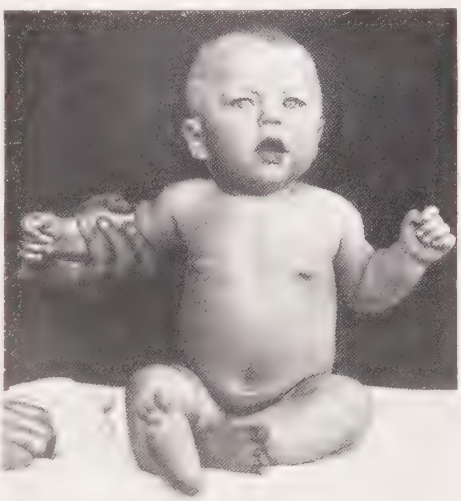


Abb. 268. 6 Monate altes Flaschenkind, das schon selbständig sitzen kann.

Die Verwendung von *Trockenmilch* wird nur dann angezeigt sein, wenn frische Milch aus äußeren Gründen nicht zu erhalten ist. Ihr Gehalt an den wichtigen Ergänzungsstoffen ist vom Trocknungsverfahren abhängig.

Allen unnatürlichen Ernährungsmethoden sind verschiedene *Grundsätze der Verarbeitung* gemeinsam. Maßgebend sind zunächst zwei Richtlinien für die Bereitung der Nahrung, nämlich die der *Dauernahrung* und die der *Heilnahrung*; letztere ist nur unter bestimmten pathologischen Bedingungen und nur für eine bestimmte Zeit zur Ernährung geeignet.

Der Maßstab für die Leistungsfähigkeit einer künstlichen Nahrung ist das Gedeihen des Kindes, doch ist dabei zu beachten, daß man bei einem „normalen" Kind gute Erfolge mit den verschiedensten Nahrungsgemischen haben kann, soweit keine zu starke Belastung des Stoffwechsels verlangt wird und der Calorienbedarf genügend gedeckt ist. Man leitet ja sogar den Begriff des

[1]) FINKELSTEIN: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 4. 1905.
[2]) SCHLOSSMANN: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 40 u. 41. 1905; Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 4.
[3]) MORO: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 40. 1905; Münch. med. Wochenschr. Nr. 5 u. 49. 1906.
[4]) SCHRICKER: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 68. 1921.
[5]) LUST: Med. Klinik Bd. 43. 1912; Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 77. 1913.
[6]) NEUHAUS u. SCHAUB: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 7. 1913.
[7]) STOELTZNER: Münch. med. Wochenschr. Bd. 69. 1922.
[8]) BROUWER: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 102 u. 103. 1923.

„gesunden Kindes" von der Eigenschaft ab, noch gröbere Nahrungsbelastungen ohne weiteres zu ertragen. Es ist deshalb nicht verwunderlich, wenn immer wieder neue und besonders zweckmäßige Nahrungen für gesunde Kinder entdeckt werden. Ein Beispiel dafür ist die von holländischen Ärzten seinerzeit empfohlene völlig fettarme „Buttermilchnahrung", die sehr gute Ernährungserfolge gibt.

Anders bei konstitutionell geschwächten oder sonst geschädigten Kindern, namentlich während der ersten Lebensmonate. Hier kommt es bei dieser Belastungsprobe häufig, wohl infolge mangelhaften Abbaues der Nahrungsstoffe oder teilweiser Überempfindlichkeit gegen bestimmte Stoffe, zu schweren Gewichtsstörungen und Katastrophen. Man findet dabei selten — in schweren Fällen wohl nie — in der künstlichen Nahrung den Ersatz für die arteigene Milch. So hat bisher keine der zum Teil fabrikmäßig hergestellten „künstlichen Muttermilchen", die öfters theoretisch gut begründet waren, den Anforderungen entsprochen [Friedenthal, Schloss[1]) u. a.].

Abb. 269. Gesunder Säugling von 8 Monaten beginnt zu stehen.

Ausgehend von der Biedertschen[2]) Anschauung von der Schwerverdaulichkeit des Kuhmilchcaseins, die sich aber in ihrer ursprünglichen Fassung als nicht richtig erwies, hat sich das Prinzip der *Milchverdünnung* für den jungen Säugling fast als Gesetz durchgeführt. Die Verdünnung geschieht mit dünnen Schleim- oder Mehlabkochungen, die Verringerung des Nährwertes infolge der Verdünnungen wird durch Zusatz von Kohlenhydraten bzw. Fetten oder gelegentlich auch durch Eiweißpräparate wieder ausgeglichen. Die Notwendigkeit dieser Zusätze verschafft dem Ernährungstherapeuten eine Reihe von Variationsmöglichkeiten, die in der verschiedenen Richtung möglich sind. Beispielsweise läßt sich durch Zusatz von Kohlenhydraten die enterale Gärung fördern, durch Zusatz von Eiweißpräparaten wieder abstumpfen. In anderen Fällen ist eine Fettzulage nötig, um einen Anwuchs zu erzielen, andere wieder, z. B. Kinder mit der sog. exsudativen Diathese, fordern für ihr Gedeihen häufig eine Fettreduktion. Es erinnert manchmal geradezu an die Exaktheit eines physiologischen Versuchs, wenn man trotz genügend kalorischen Angebots nach wochenlangem Nichtgedeihen und Gewichtsstillstand durch Zulage geringer Mengen eines Nahrungsstoffes, etwa von Kohlenhydraten, ein sofortiges und sich über Wochen fortsetzendes Ansteigen der Gewichtskurve beobachtet. Es handelt sich dabei trotz genügenden Calorienangebots um ein partielles Hungern, Vorgänge, wie sie in besonderem Maße bei dem Mangel an Ergänzungsstoffen sich abspielen. Für jedes Kind gibt es — entsprechend seiner Konstitution in mehr oder weniger engen Grenzen — eine optimale Zusammensetzung der künstlichen Nahrung, die ein ungestörtes Wachstum sichert. Dieses zu finden, ist die — nicht immer leichte — Aufgabe der unnatürlichen Ernährung.

Die einfachsten Milchmischungen sind die Halbmilch und für das ältere Kind (etwa 3. bis 4. Monat) die Zweidrittelmilch mit 5% Zuckerzusatz; gegen

[1]) Schloss: Über Säuglingsernährung. Berlin: S. Karger 1912.

[2]) Biedert: Diätetische Behandlung der Ernährungsstörungen der Kinder. Stuttgart 1909.

Ende des 1. Lebensjahres geht man dann zur Vollmilch über. Auch die Ausnützung der Zuckerarten ist verschieden; gegenüber dem leicht vergärbaren Milchzucker wird häufig der Rohrzucker oder komplexe Kohlenhydrate (Dextrinmaltose) besser vertragen; Ähnliches gilt auch für manche Schleimarten (Reis-Mais-Gerstenschleim) und Mehle. Mit diesen einfachen Milchmischungen läßt sich eine große Anzahl von Säuglingen mit gutem Erfolg aufziehen. Andere brauchen dagegen eine „Anreicherung" zu diesen Mischungen. Bei jungen Kindern, die besonders leicht zu einer enteralen Gärung und dadurch zu Durchfallserkrankungen neigen, oder bei denen auch gelegentlich ein gesteigertes Eiweißbedürfnis vorhanden ist, sind Zulagen von Eiweißpräparaten (Larosan, Plasmon 1—2%) angezeigt. Ähnliches gilt für die Fettzulagen fetthungriger Kinder. Häufig sieht man bei Kombination dieser Stoffe sehr gute Erfolge, so etwa bei der Czerny-Kleinschmidtschen Buttermehleinbrenne[1]), bei der man statt der Schleimverdünnung eine Wasserverdünnung gibt, der Zucker und mit Butter eingebranntes Weizenmehl zugesetzt wird. Ähnliche Modifikationen gibt es in größerer Menge. Im Gegensatz zu diesen Nahrungen gibt es auch *reduzierte Nahrungen*, z. B. die mit Kohlenhydrate angereicherte $^1/_3$-Milch, die „Malzsuppe", desgleichen die Buttermilch, die sich durch starke Fettarmut (0,3—0,8% Fett), Säuerung, feinere Ausfällung des Caseins und einem etwa um $1—1^1/_2$% verringerten Milchzuckergehaltes auszeichnet. Auch sie leistet, namentlich bei jungen Kindern — infolge ihres Mineral- und Eiweißreichtums, ferner bei Kindern mit herabgesetzter Fettoleranz — sehr Gutes für die Ernährung. Durch Kohlenhydratzusatz wird sie gelegentlich angereichert (sog. „Holländische Säuglingsnahrung"). Sie zeigt nahe Beziehungen zu einer weiteren Nahrung, der Finkelsteinschen *Eiweißmilch*[2]), die sich namentlich für die Behandlung von durch Gärung bedingten Durchfällen infolge ihrer fäulnisfördernden und die Gärung abstumpfenden Wirkung vorzüglich bewährt.

Abb. 270. Kind von $12^1/_2$ Monaten kann allein stehen.

Wieweit dies der Fall ist, geht daraus hervor, daß Säuglinge einen Zuckerzusatz bis zu 20% bei bestem Gedeihen und ohne irgendwelche Durchfallserscheinungen ertragen. Eiweißmilch nach Finkelstein enthält: Casein 2,7%, Fett 2,2%, Molkensalze 0,5%, Milchzucker 1,4%, wozu noch mindestens ein Zusatz von 3% Zucker kommt.

Für manche Fälle, bei denen die Zufuhr größerer Nahrungsmengen auf Schwierigkeiten stößt (z. B. bei nervösem Brechen, bei Trinkschwäche), gibt man nun vorzugsweise „konzentrierte" Nahrung, z. B. eingeengte Eiweißmilch.

Diesen *konzentrierten Nahrungen* wird von manchen Seiten schon beim Neugeborenen eine besonders günstige Wirkung nachgerühmt, so z. B. der Dubo (= Vollmilch mit 17% Rohrzucker) [Schick[3])], ebenso der Buttermehl-

[1]) Czerny-Kleinschmidt: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 87. 1918.

[2]) Finkelstein, L. F. Meyer: Berlin. klin. Wochenschr. 1910, S. 25; Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 71; Münch. med. Wochenschr. Bd. 7. 1911.

[3]) Schick: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 22. 1919.

vollmilch, mit 100 Vollmilch, 3 g Weizenmehl, 5 g Butter und 7 g Zucker [Moro[1])]. Dabei muß aber auf andere Weise für eine genügende Wasserzufuhr gesorgt sein, da sich sonst alimentäres Fieber (s. Abschnitt II B) einstellt.

Mit zunehmendem Alter, etwa gegen die Mitte des 2. Trimenon, beginnt man zweckmäßigerweise neben der bisherigen rein flüssigen Kost eine Beifütterung von *Brei*. Das Kind, das bisher nur das Saugen gelernt hat, muß sich neben dem Trinken auch das Essen mit dem Löffel angewöhnen, was gelegentlich auf Schwierigkeiten stößt. Spätestens gegen Ende des ersten Halbjahres geht man zu der „gemischten Kost" über, die im wesentlichen aus *Gemüse* besteht. Sie ist dringend nötig, um den Bedarf an Salzen, besonders an Eisen sowie an Ergänzungsstoffen zu decken. Der Geschmack der Säuglinge sträubt sich häufig gegen das Salzige der neuen Kost und kann nur durch Zusatz von Süßstoffen allmählich umgestimmt werden. Entsprechend dem Durchbruch der Zähne lernt das Kind auch zuerst das Nagen an Zwiebacken, und dann das Kauen fester Speisen.

Die *täglichen Trinkmengen* des Flaschenkindes entsprechen innerhalb gewisser Grenzen dem Calorienbedarf des Brustkindes. Wenigstens läßt sich nach Finkelstein ein derartiger Mittelwert für gut gedeihende Flaschenkinder feststellen. Bei Flaschenkindern ist dagegen die Gefahr einer falschen Fütterungstechnik viel größer als bei Brustkindern. Schon die Kürze der Mahlzeiten, die meist nicht länger wie 5 Minuten dauern, und bei denen häufig das Sättigungs- und Ermüdungsgefühl des Brustkindes fehlt, verführen leicht zu einer Überfütterung.

Die Flüssigkeitsmenge soll 150—200 g pro kg Körpergewicht nicht übersteigen, nie aber über 1 l betragen. Innerhalb dieser Grenzen lassen sich durch Verdünnungen der Kuhmilch und Anreicherung mit einzelnen Stoffen die notwendigen Calorienzahlen erreichen, ohne daß der Stoffwechsel zu stark belastet wird. Als Beispiel diene folgendes Trinkschema:

Alter	Zahl und Größe der Einzelmahlzeiten	Gesamtmenge	Mischungsverhältnis	Zusatzflüssigkeit	Zucker zur Gesamtmenge
1. Tag	Tee m. Saccharin	ad libit.			
2. „	6× 10 ccm	60 ccm	1 Milch : 1 Schleim	Schleim	5 g
3. „	6× 20 „	120 „	1 „ : 1 „	„	5 „
4. „	6× 30 „	180 „	1 „ : 1 „	„	5 „
5. „	6× 40 „	240 „	1 „ : 1 „	„	5 „
6. „	6× 50 „	300 „	1 „ : 1 „	„	10 „
7. „	6× 60 „	360 „	1 „ : 1 „	„	15 „
2 Wochen	5× 100—130 ccm	500—650 ccm	1 „ : 1 „	„	20—25 g
3—8 „	5× 130—150 „	650—750 „	1 Milch : 1 „	„	30 g
2 Monate	5× 150—170 „	750—850 „	1 „ : 1 „	„	35—40 g
3 „	5× 180—200 „	900—1000 „	1 „ : 1 „	„	45—50 „
4—6 „	5× 200 ccm	1000 ccm	2 Milch : 1 Mehlabkochg.	Mehl	50—60 „
7—8 „	5× 200 „	1000 „	2 „ : 1 „	„	50—60 „

Ein Vergleich der Trinkmengen der natürlichen und unnatürlich ernährten Kinder zeigt, daß im allgemeinen die Flaschenkinder größere Nahrungsmengen benötigen (s. Energetik).

Unter *Zwiemilchernährung* versteht man eine Ernährung, bei der gleichzeitig Frauenmilch und Tiermilch verabreicht wird. Sie ist dann angezeigt, wenn es infolge einer Hypogalaktie oder aus sozialen Gründen nicht möglich ist, eine ausschließliche Ernährung an der Brust durchzusetzen. Die Voraussetzungen für die natürliche und unnatürliche Ernährung gelten, entsprechend der Menge der Brust- bzw. Flaschenmahlzeiten, auch für die Zwiemilchernährung, sie ist

[1]) Moro: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 18. 1920.

also ein Übergang von der einen in die andere Ernährungsart, der unnatürlichen Ernährung aber infolge der spezifischen Wirkung der Frauenmilch auch bei nur kleinen Mengen überlegen. Beim älteren Säugling stellt sie den Typus der zweckmäßigsten Abstilltechnik dar, die allmählich zur reinen Tiermilchfütterung übergeht. Beim jungen Säugling ist sie insofern nicht unbedenklich, als sie infolge der geringeren Arbeitsleistung beim Trinken aus der Flasche häufig zum frühzeitigen „Selbstabstillen" der Säuglinge führt. Eine geeignete Fütterungstechnik (Erschweren des Trinkens aus der Flasche) kann dies gelegentlich verhindern. Die Trinkmengen regeln sich in der schon besprochenen Weise. Von großer Wichtigkeit ist für die Erzielung eines guten Ernährungserfolges, daß die Nahrungsaufnahme beim Flaschenkind der des Brustkindes möglichst nachgeahmt wird. Es zeigt sich jedenfalls, daß allein schon die nicht individuelle Fütterung, wie sie z. B. in Säuglingsheimen vielfach infolge Personalmangels durchgeführt wird, nicht dasselbe Gedeihen erreicht wie in der Familienpflege. Zweifellos machen sich dabei psychische Einflüsse im Sinne Pawlows geltend.

II. Pathologie des Stoffwechsels und der Ernährung im frühen Kindesalter.

A. Ernährung und Stoffwechsel bei den Ernährungsstörungen des jungen Kindes.

Czerny-Keller: Des Kindes Ernährung, Ernährungsstörungen und Ernährungstherapie. Leipzig u. Wien 1923. Finkelstein: Lehrbuch der Säuglingskrankheiten. Berlin 1924. — Langstein, L.: Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 5. — Langstein u. L. F. Meyer: Säuglingsernährung. Wiesbaden 1914. — v. Pfaundler: Jahrb. d. Kinderheilk. Bd. 53. 1900; Bd. 60. 1904. — Tobler-Bessau: Brüning-Schwalbes Handbuch Bd. I, Abt. 2.

Während die ältere Pädiatrie nur diejenigen Erkrankungen des jungen Kindes, bei denen offensichtlich der Verdauungsablauf gestört war, als Schädigungen der Ernährung unter dem Namen „Verdauungsstörung", Magen-Darmkatarrh" u. ä. verstand, umfaßt der heutige Begriff der Ernährungsstörung alle auch jenseits des Magen-Darmkanals sich abspielenden Störungen der gesamten Ernährungsvorgänge. Durch diese in erster Linie von Czerny und Keller eingeführte Erweiterung des Begriffes der Ernährungsstörungen ist die Untersuchung des Stoffwechsels und des Ernährungszustandes in den Mittelpunkt der pathogenetischen Betrachtungsweise gerückt worden, während heute den abnormen Vorgängen des Verdauungsablaufs eine mehr oder weniger untergeordnete Rolle zugeteilt wird. Hiernach ist es von vornherein klar, daß neben den primär die Ernährungsvorgänge schädigenden Erkrankungen auch solche eine wichtige Rolle unter den Ernährungsstörungen spielen, die mittelbar oder sekundär den Ablauf der Ernährung und damit den regelrechten Körperaufbau stören.

Die pädiatrische Betrachtungsweise der Ernährungsstörungen ist von jeher auf die vergleichende Beobachtung des gesunden und kranken Kindes eingestellt. Der große Vorteil in unserem Sonderfach liegt ja darin, daß wir einerseits im ausgetragenen, von gesunden Eltern stammenden, an der Brust gedeihenden Säugling gewissermaßen immer wieder den Normalfall vor uns sehen, und andererseits darin, daß wir die leicht zu übersehenden äußeren Lebensverhältnisse der jungen Kinder sehr einheitlich gestalten können. Machen sich nun Abweichungen von der normalen Entwicklung geltend, so sind wir sehr oft, jedenfalls viel häufiger, als es beim erkrankten Erwachsenen der Fall ist, in der Lage, die Frage, ob es sich um endogene oder exogene Krankheitseinflüsse handelt, zu entscheiden. Aus alledem geht hervor, daß gerade von Kinderärzten die Bedeutung der Konstitutionsanomalien schon seit langem für die Allgemeinerkrankungen aufs nach-

drücklichste hervorgehoben wurde (Pfaundler) (s. Abschnitt „Konstitution und Stoffwechsel"). Unter den exogenen Krankheitsursachen ist die Ernährungsweise bei der Entstehung der Ernährungsstörungen von der weitaus größten Wichtigkeit und die Erörterung der Folgen der Verfütterung von verschiedenartig zusammengesetzten Nahrungsmischungen wird auch im folgenden unsere Hauptaufgabe sein. Da, wie im vorausgehenden Teil dieser Abhandlung schon auseinandergesetzt wurde, jeder Übergang von der natürlichen Ernährung an der Brust zur Flaschenmilchernährung abnorme Bedingungen für den Ablauf der gesamten Ernährungsvorgänge schafft, so handelt es sich bei den exogen entstandenen Ernährungsstörungen in der Hauptsache um Erkrankungen künstlich ernährter Säuglinge. Von den anderen zu Ernährungsstörungen führenden äußeren Krankheitsfaktoren sind Infektionen und Pflegeschädigungen zu nennen. Nach dem Vorschlag von Czerny und Keller können wir die Ernährungsstörungen nach ätiologischen Gesichtspunkten einteilen, nämlich in solche e constitutione, ex alimentatione und ex infectione, wozu wir noch hinzufügen möchten solche e curatione (Pflege- bzw. Umweltschädigung, hospitalismus).

Wenn auch das Bestreben des Klinikers dahin geht, in jedem einzelnen Fall die Ätiologie der vorliegenden Ernährungsstörung klarzulegen, so stehen dem doch große Schwierigkeiten in der Praxis entgegen, namentlich da, wo neben alimentären auch konstitutionelle oder neben konstitutionellen auch infektiöse u. s. f. ursächliche Faktoren in Betracht kommen. Aus diesem Grunde wurde namentlich von Finkelstein eine Einteilung der Ernährungsstörungen nach klinischen Gesichtspunkten eingeführt, die nicht wie die früheren nur verschiedene Formen von Magen-Darmkrankheiten unterscheidet (Widerhofer, Baginsky), sondern die der Erweiterung des Begriffes der Ernährungsstörung gerecht wird. Eine solche Einteilung nach Zustandsbildern der Ernährungsstörungen erscheint deshalb besonders zweckmäßig, weil bei aller Mannigfaltigkeit der einzelnen Krankheitsbilder gewisse Grundformen der Ernährungsstörungen immer wiederkehren auch da, wo nachweislich verschiedene Schädigungen die Erkrankung verursacht haben. Mit Recht wird dabei der sich im klinischen Bild ausdrückende Ernährungsschaden in den Mittelpunkt gerückt, da eben das Besondere dieser Erkrankungen des jungen Kindes darin besteht, daß sich verschiedene Noxen am Vorgang und am Zustand der Ernährung auswirken.

Es erübrigt sich hier auf alle weiteren Einzelheiten der Einteilungen der Krankheitsbilder einzugehen, z. B. die von Langstein, der zwischen *Ansatz-* und *Durchfallstörungen* unterscheidet, da sie mehr klinisches Interesse beanspruchen. Im allgemeinen unterscheiden wir *akute* und *chronische* Ernährungsstörungen. Die akuten sind gekennzeichnet durch mehr oder weniger stürmische Erscheinungen einer Störung im Magen-Darmkanal, wie Durchfall, Appetitlosigkeit und Erbrechen, also dyspeptische Symptome, die bei der schweren Erkrankungsform von Bewußtseinstrübung und schnellem Kräfteverfall begleitet sind. Die leichte Form der akuten Ernährungsstörung bezeichnen wir als „Dyspepsie", die schwere, die einer allgemeinen Vergiftung gleicht, und bei der bei alimentärer Entstehung die Nahrung als „Gift" wirkt, als „*Toxikose*" bzw. „*alimentäre Intoxikation*".

Bei den *chronischen Ernährungsstörungen* treten die Magen-Darmsymptome mehr in den Hintergrund, während sich der Ernährungszustand trotz anscheinend genügenden Nahrungsangebotes verschlechtert. In den leichteren Fällen, in denen nur der Anwuchs ausbleibt, und die Anfälligkeit gegenüber banaler Infektionen hervortritt, sprechen wir vom Zustand der „*Dystrophie*", die *mit*, aber auch *ohne* dyspeptische Symptome verlaufen kann. In den schweren Fällen siecht das Kind hin und verkümmert oft unter großen Gewichtsabstürzen,

wie wenn es trotz reichlichen Nahrungsangebots verhungerte. Dieser Zustand der „Pädatrophie" wird in seinen Endstadien, wo es zu einem Abbau der Körpersubstanz kommt, von FINKELSTEIN als „Dekomposition" bezeichnet.

Gemeinsam allen diesen Grundformen der Ernährungsstörungen ist die Geringfügigkeit der dabei anzutreffenden pathologisch-anatomischen Veränderungen. Neben geringer Schwellung der Schleimhaut und der Lymphfollikel des Darmes finden wir verhältnismäßig häufig eine mehr oder weniger hochgradige Verfettung der Leber [s. neuerdings STEPHANI[1])], ohne daß sich daraus mehr erkennen ließe, als die Schwere der vorausgegangenen Erkrankung. Dasselbe gilt von der Atrophie der gesamten Organe, die uns nichts weiter aussagt, als wie stark der allgemeine Ernährungszustand im Verlauf der Krankheit sich verschlechtert hat.

Es handelt sich also um „*funktionelle*" Störungen, von denen nur die leichteren dyspeptischen Formen den allgemeinen Ernährungszustand wenig oder gar nicht beeinflussen. Bei allen übrigen wird, und das ist die Eigentümlichkeit dieser Altersstufe, der *gesamte Ernährungsvorgang* und damit die Ernährungslage des Organismus geschädigt. Daß diese Schädigung mit einer allgemeinen Stoffwechselstörung identisch ist, erweisen die klinischen Bilder, die Erfolge der Ernährungstherapie einerseits, die Verschlimmerungen durch geringfügigste Stoffwechselbelastung andererseits und schließlich die Stoffwechselunteruntersuchungen. Da es sich namentlich bei den chronischen Ernährungsstörungen um ganz allmählich wirkende allgemeine Zellschädigungen handelt, die der Organismus in dem Bestreben, seine Integrität oder sein „Milieu interne" zu erhalten, auszugleichen sucht, können wir uns mit unseren recht groben Stoffwechselbilanzversuchen bei der Unvollkommenheit unserer Kenntnisse des intermediären Stoffwechsels (s. diesen) nur geringe Einblicke in die Pathologie der dabei wesentlichsten Vorgänge verschaffen. Die übersichtlichsten Verhältnisse bieten noch die rein alimentären Ernährungsstörungen. Hier sehen wir die charakteristischen Grundformen der Ernährungsstörungen sich entwickeln. Durch die sorgfältige Überprüfung der Auswirkung der Ernährungsfehler, die auf qualitativer oder quantitativer Überfütterung oder Unterernährung mit einem oder mehreren der lebenswichtigen Nährstoffe beruhen, erhalten wir Aufschlüsse über die Art der allgemeinen Ernährungsstörung; sie liefern uns die sicheren Unterlagen für unsere diätetische Behandlung.

Die pathologische Physiologie der Ernährungsstörungen erörtern wir an Hand folgender Einteilung:

1. Ernährungsstörungen bei ungenügendem Nahrungsangebot.
2. Ernährungsstörungen bei zu reichlichem Nahrungsangebot.
3. Ernährungsstörungen bei unvollständiger Nahrung.
4. Ernährungsstörungen bei verdorbener Nahrung.
5. Ernährungsstörungen bei quantitativ und qualitativ geeigneter Nahrung infolge primär verminderter Leistung der Stoffwechselorgane.

1. Ernährungsstörungen bei ungenügendem Nahrungsangebot.

ARON: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 86. 1917. — AMBERG u. MORILL: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 69, S. 280. 1909. — CALVARY: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 1, S. 1; Bd. 99. — GRAFE: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 101, S. 209. 1910; Ergebn. d. Physiol. (Asher-K. Spiro) 1923. — MAGNUS-LEVY, A.: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 60, S. 199. 1906. — MÜLLER, FRIEDR.: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 16, S. 503. 1889. — ROSENSTERN, J.: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderkrankh. Bd. 7, S. 332. 1911. — SCHLOSSMANN u. MURSCHHAUSER: Biochem. Zeitschr. Bd. 53, S. 265. 1913. Bd. 56, S. 355. 1913. Bd. 58, S. 483. 1914. — SVENSON, N.: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 43, S. 86. 1901.

[1]) STEPHANI, ELISABETH: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 51. 1923.

Die Wirkung des Hungers und der quantitativen Unterernährung auf den jungen wachsenden Organismus ist in vielen Punkten eine vom Erwachsenen verschiedene. Zwar finden wir auch beim jungen Kind die Zeichen einer „Anpassung des Stoffwechsels an die Not" (Pflüger), aber da es sich um einen wachsenden Organismus handelt, sind die Aufgaben, die normalerweise an den Kraftwechsel gestellt werden, andere, größere.

Die Versuche Arons am hungernden wachsenden jungen Tiere zeigen, daß das Fett und die Muskulatur zurückgehen, daß die meisten übrigen Organe annähernd ihre Zusammensetzung bewahren, während einige z. B. Gehirn und Haut an Gewicht sogar zunehmen, namentlich aber das Skelettsystem sich weiter entwickelt. Der junge wachsende Organismus setzt also auch bei längerdauerndem Nahrungsmangel sein Wachstum durch. Die nachhaltigsten Einwirkungen erleidet die Gewichtskurve. Die täglichen Zunahmen werden geringer, es tritt

Abb. 271. 8 Wochen altes Brustkind mit Hungerdystrophie.

Gewichtsstillstand und schließlich Gewichtsabnahme auf, die trotzdem aber nicht mit einem Wachstumsstillstand vergesellschaftet zu sein braucht.

Bemerkenswert ist weiter die Beobachtung, daß junge Tiere oft viel länger zu hungern vermögen als ältere ausgewachsene.

Langdauernder, gänzlicher Hunger wird beim jungen Kind nur bei Mißbildungen, namentlich bei Oesophagusatresie, beobachtet, dagegen ist die quantitative lange dauernde Unterernährung bei tiefer sitzenden Wegstörungen, infolge ungenügender Ernährungsmöglichkeit und bei den wichtigen Brechkrankheiten ein nicht allzu seltenes Vorkommnis.

In der ersten Lebenszeit spielt die *Unterernährung an der Brust* eine wichtige Rolle. Ursache davon ist einerseits verspätetes Einschießen der Milch und Hypogalaktie, andererseits außer den erwähnten zum Hunger führenden Ernährungsschwierigkeiten auch noch die Trinkschwäche des Kindes.

Untersuchungen über den Stoffwechsel bei hungernden Säuglingen an der Brust stammen von Schlossmann und Murschhauser. Sie fanden eine N-Ausscheidung im Harn pro kg und Stunde von

0,0035 g bei Ernährung mit Frauenmilch
0,0051 „ am 1. Hungertage
0,0068 „ am 2. Hungertage
0,0108 „ am 3. Hungertage
0,0067 „ am 1. Tage nach der Hungerperiode
0,0042 „ am 2. Tage nach der Hungerperiode

Das Brustkind zersetzt also im Hunger mehr Eiweiß als während der Nahrungsdarreichung. Die verbrannten Eiweißmengen sind deshalb bei der natürlichen Ernährung klein, weil in der Hauptsache Fett und Kohlenhydrate zur Wärmeproduktion herangezogen werden, erst bei Erschöpfung der Glykogendepots wird das Eiweiß angegriffen (s. intermediären Stoffwechsel). Gut im Einklang damit stehen die Ergebnisse von Amberg und Morill bei einem 4 Wochen alten Brustkind.

Je eiweißreicher die Nahrung ist, die vor der Hungerperiode gereicht wurde, desto höher ist der N-Umsatz des Säuglings am 2. und 3. Hungertage. Ein Unterschied zwischen natürlich ernährten Säuglingen und Flaschenkindern besteht darin, daß beim ersteren die N-Ausscheidung während des Hungers steigt, während sie beim letzteren absinkt; trotzdem ist beim Brustkind die Eiweißmenge, die es abzubrennen gezwungen ist, immer noch wesentlich geringer als die des Flaschenkindes. Somit überwindet das natürlich ernährte Kind den Hunger leichter als das unnatürlich ernährte.

Im Hunger steigt die Ausscheidung von Aceton und β-Oxybuttersäure schon nach 1—2 Tagen auf Werte an, die größer sind als beim Erwachsenen am 4. und 5. Hungertag.

So wurden z. B. in einem Versuche von Schlossmann und Murschhauser in Milligramm pro kg und Stunde im Harn ausgeschieden:

	N.	Aceton	β-Oxybuttersäure
Vorperiode 48 Std. . . . . Reichliche Ernährung, Kuhmilch, Kohlenhydrate.	22,7	0,020	0,329 (24 Std.)
Hunger 1—18 Std.	18,5	0,030	0,231 (aus den ersten
19—36 „	16,6	1,980	0,984 12 Std. berechnet)
37—60 „	11,6	0,930	1,480
61—76 „	14,9	1,200	1,270
Nachperiode:			
1—20 Std.	18,7	0,2850	0,309 (aus 9—20 Std.)
21—44 „	8,5	0,0245	0,260 (aus 21—32 Std.)
45—140 „	20,9	0,0158	0,316 (interpoliert)

Zum Vergleich sei erwähnt, daß Fr. v. Müller bei den Hungerkünstlern Cetti ein Maximum an Acetonausscheidung am 4. Hungertage von 0,57 mg und bei Breithaupt am 5. Tag von 0,39 mg Aceton pro kg und Stunde fand.

Es ist bemerkenswert, daß im allgemeinen das Brustkind im Hunger weniger Aceton ausscheidet als das Flaschenkind. Beim ersteren steigen im Hunger die Ausscheidungswerte für N und Aceton an, während beim letzteren der N-Wert absinkt und der Acetonwert steigt. Es ist wahrscheinlich, daß die durch die Atmungsluft ausgeschiedene Acetonmenge der im Harn erscheinenden entspricht.

Im Hunger wird, wie beim Erwachsenen, auch vom jungen Kind der Gesamtumsatz herabgesetzt. In einem Versuch von Schlossmann und Murschhauser wurde der nach 24stündigem Hunger ermittelte Gesamtumsatz von 891 Calorien pro Quadratmeter nach 72 Stunden auf 782 Calorien herabgesetzt, und zwar betrug der Umsatz auf Kilogramm und Stunde:

	Eiweiß	Fett	Glykogen
Nach 24 Std. währendem Hunger	0,099 g	0,168 g	0,125 g
Nach 72 Std. währendem Hunger	0,072 „	0,200 „	0,002 „

Bei reichlicher Ernährung wurden von demselben Kind 1255 Calorien pro Quadratmeter verbraucht. Nach Verbrauch des Glykogens wird der Fettvorrat

angegriffen. Dabei ergaben sich deutliche Unterschiede zwischen dem Hungerabbau eines fetten, vorher überreichlich ernährten und eines mageren Kindes hinsichtlich des Fett- und Glykogenverbrauches:

Das *fette* Kind setzte um		Das magere Kind setzte um	
pro kg und 24 Stunden:	2,37 g Eiweiß	pro kg und 24 Stunden:	2,09 g Eiweiß
	4,04 „ Fett		2,98 „ Fett
	3,00 „ Glykogen		6,32 „ Glykogen
	59,4 „ Calorien		63,0 „ Calorien
pro qm Oberfläche:	891 Calorien	pro qm Oberfläche	859 Calorien

Vielfach sank in den geschilderten Versuchen die Körpertemperatur (rectal) beträchtlich ab, bis auf 35,4° C, während die Stammtemperatur normal blieb. Es ist schwer zu entscheiden, inwieweit die Kollapstemperaturen für den niedrigen Umsatz verantwortlich sind.

Von wesentlich größerer praktischer Bedeutung als der völlige Hunger ist die Unterernährung infolge nur unzureichender Nahrungszufuhr. Auch für sie gilt das oben Gesagte hinsichtlich des Wachstums; erst nach über viele Wochen sich hinziehender Unterernährung leidet das Längenwachstum. Für die Betrachtung des Stoffwechsels liegen die Verhältnisse sehr viel verwickelter als bei gänzlichem Hunger. So macht es zunächst schon gewisse Schwierigkeiten, die Grenze anzugeben, bei der wir von Nahrungsmangel zu sprechen berechtigt sind. Halten wir an den im Kapitel Gesamtstoffwechsel angegebenen Zahlen des normalen Nahrungsbedarfs fest, so wäre für das Brustkind eine tägliche Nahrungsmenge, die wesentlich weniger als 100 Calorien pro Kilogramm für das Flaschenkind eine solche, die erheblich weniger als 120 Calorien pro Kilogramm liefert, als ungenügend zu bezeichnen. Nun liegen eine Reihe von Beobachtungen vor, die erweisen, daß gesunde Kinder bei einem Nahrungsangebot von 70—80 Calorien pro Kilogramm normale Entwicklung zeigen (Calvary und eigene Beobachtungen), während umgekehrt manche, namentlich konstitutionell abnorme Säuglinge erst mit 120—140 Calorien pro Kilogramm befriedigend gedeihen. Dies trifft namentlich für neuropathische Säuglinge zu (s. Abschnitt Konstitution und Ernährung). Bei der künstlichen Ernährung spielt naturgemäß die Nahrungszusammensetzung eine wichtige Rolle. So sieht man Säuglinge bei fettarmer, zucker-, salz- und eiweißreicher Nahrung, z. B. bei Buttermilch, mit wesentlich geringeren Energiemengen sich einwandfrei entwickeln als mit zuckerarmen und fettreichen Nahrungen. Aus alledem geht hervor, daß der Begriff der Unterernährung ein relativer ist, und daß ein Nahrungsmangel von Fall zu Fall ermittelt werden muß. Eine Ausnahme davon machen die Fälle grober Unterschreitung des Energiebedarfs. Hier hat sich praktisch-klinisch der Begriff der „Erhaltungsdiät" bewährt, den es, streng genommen, im Gegensatz zum Erwachsenen beim wachsenden Organismus allerdings nicht geben kann. Diese liegt bei etwa 60—70 Calorien pro Kilogramm.

Die Unterernährung kommt beim Brustkind namentlich in den ersten Lebenswochen vor, wenn die dargereichte Frauenmilchmenge in der zweiten Woche noch unter 400—500 g bleibt. Es ist bemerkenswert, daß auch bei 2—3wöchentlicher Unterschreitung des Erhaltungskostmaßes die Gewichtskurve nur langsam sinkt, besonders dann, wenn neben der unergiebigen Brust Wasser bzw. Tee nach Belieben beigegeben wird. Diese Beobachtungen stehen mit den obenerwähnten Befunden beim Hungerstoffwechsel des Brustkindes in gutem Einklang. Sie lassen sich dahin zusammenfassen, daß das gesunde Brustkind kurzdauernden gänzlichen Hunger, aber auch längerdauernde Unterernährung mit auffallend geringer Schädigung seines Gesamtstoffbestandes verträgt. Sie

wird um so besser vertragen, je vollständiger während der Hungerperiode der Wasserbedarf gedeckt wird.

Neben dem ungenügenden Nahrungsangebot infolge Störungen der Lactation kommt bei Brustkindern eine ungenügende Frauenmilchaufnahme bei sog. schlechten Trinkern in Betracht. Es sind dies einmal die lebensschwachen Untergewichtigen und Frühgeborenen, die beim Saugen vorzeitig ermüden und zum zweiten konstitutionell abnorme Kinder, namentlich Neuropathen, die nach wenigen Schlucken die Brust loslassen und nur mit Mühe oder überhaupt nicht zu bewegen sind, eine ausreichende Milchmenge zu sich zu nehmen. Schlechte Trinker sind auch die Kinder, die eine Infektion durchmachen oder durchgemacht haben. Dabei lassen an akutem Schnupfen erkrankte Brustkinder bei starker Verschwellung der Nase die Warze los, weil sie keine Luft bekommen, andere trinken schlecht infolge hochgradiger Appetitlosigkeit.

Eine letzte besonders wichtige Gruppe von Unterernährung umfaßt die Fälle von Brechern, unter denen die Kinder mit Pylorusstenose oder Pylorospasmus

Abb. 272. 2 Monate altes Brustkind mit Hungerdystrophie infolge Pylorusstenose.

gerade meist an der Brust erkranken. Hier werden zwar genügend große Nahrungsmengen getrunken, das Kind erbricht aber einen erheblichen Teil kurze Zeit nach der Aufnahme. Auch bei den Pylorospastikern fällt es auf, wie lange Brustkinder eine solche Unterernährung auszuhalten imstande sind. Die schweren Fälle von Pylorospasmus bieten das Bild der fortgesetzten quantitativen Unterernährung in reinster Form. Das Körpergewicht sinkt bis auf ein Drittel des ursprünglichen Bestandes, und wenn es nicht gelingt, durch diätetische oder chirurgische Maßnahmen Hilfe zu bringen, so sterben die entkräfteten Kinder an dazwischentretenden sekundären Infekten oder den Hungertod. Wie beim gänzlichen Hunger werden erst die Fett- und Glykogendepots angegriffen und das Brustkind vermag sogar in der Unterernährungsperiode Wasser einzulagern (Aron). Finkelstein beobachtete eine Reihe von Fällen, bei denen bei einer Energiezufuhr von nur 20—30 Calorien pro Kilogramm während mehrerer Wochen nur mäßig steiler Gewichtsabfall eintrat und Untertemperatur und Pulsverlangsamung sich erst spät einstellten. Weiter ist es von Wichtigkeit, daß in dem Augenblicke, in dem die Unterernährung behoben wird, also z. B. sofort nach erfolgreicher Rammstedtscher Pylorusoperation, die Erholung und schnelle Körpergewichtszunahme einsetzt. Die Nahrungstoleranz ist also in solchen Fällen erhalten geblieben.

Auch der junge wachsende Organismus stellt sich auf kleine Nahrungsmengen ein, und wir sind aus den Stoffwechselversuchen zum mindesten beim Brustkind berechtigt, anzunehmen, daß die Verminderung des Umsatzes nur zu einem kleineren Teil auf die Gewebseinschmelzung zu beziehen ist, während der größere Teil auf eine Herabsetzung der Verbrennung in den Geweben zurückzuführen ist (s. intermediärer Stoffwechsel). Weiter geht aus den Beobachtungen hervor, daß ähnlich, wie es für den Erwachsenen nachgewiesen wurde (Svenson, Magnus-Levy, Grafe und seine Mitarbeiter), der Umsatz bei normaler Nahrungszufuhr nach lange dauernder Unterernährung außerordentlich stark ansteigt. Es ist dies um so bemerkenswerter, als wir bei ernährungsgestörten Säuglingen und bei fast allen Flaschenkindern die Beobachtung machen, daß sie nach längerdauerndem Hunger oder auch nach Unterernährung nicht mehr in der Lage sind, sich sofort bei normalen Nahrungsmengen zu erholen. Manche von ihnen

Abb. 273. Dasselbe Kind, 2 Monate später, nach Heilung der Pylorusstenose.

sind in den Zustand der Atrophie mit Schwer-, ja Unernährbarkeit geraten, aus dem sie günstigenfalls erst durch wochenlange Diätkuren herauszuführen sind.

Die Unterernährung bei zweckmäßig zusammengesetzter künstlicher Nahrung ist weniger häufig als die bei Brustkindern, deren Nahrungsmenge im allgemeinen nicht regelmäßig gemessen wird. Auch hier sind es vorwiegend die allerersten Lebenswochen, in denen meist aus Angst vor Überfütterung eine zu geringe Nahrungsmenge angeboten wird. Weiterhin werden oft nach Ernährungsstörungen durch zu lange fortgesetzte Einschränkung der Nahrungsmenge (Schleimdiät) Säuglinge unterernährt. Schließlich sind die konstitutionell abnormen jungen Kinder ebenso wie bei der Brusternährung infolge ihres erhöhten Nahrungsbedarfs oder ihrer herabgesetzten Appetenz, besonders bei Infektionen der Unterernährung ausgesetzt.

Während nun das Brustkind kurzdauernden Hunger oder auch längerdauernde Unterernährung verhältnismäßig gut verträgt, erleidet das Flaschenkind je nach dem Zustand seines Gedeihens erheblichen Schaden. Wie aus den mitgeteilten Stoffwechselversuchen hervorgeht, greift es viel früher seinen Organbestand an und wenn die Unterernährung längere Zeit fortgesetzt wird, entwickelt sich das Bild des langsam fortschreitenden Siechtums, also anfänglich der Dystrophie und allmählich aus dieser oder auch unmittelbar unter schweren Gewichtsstürzen jenes der Atrophie. Der wesentliche Unterschied zwischen diesen den Ablauf der gesamten Ernährungsvorgänge störenden Krankheiten

und den einfachen Hungerschädigungen des Brustkindes liegt darin, daß es bei den ersteren nicht mehr wie bei den letzteren gelingt, durch einfache Steigerung der Nahrungsmenge die Erholung und damit die Heilung zu erzwingen. Nur im Beginn der Hungerdystrophien kann durch allmähliche vorsichtige Steigerung der Gesamtnahrungsmenge, besser aber meist durch Änderung der Nahrungszusammensetzung eine Gewichtszunahme und Heilung erreicht werden. Auf das Wesen des dystrophischen Zustandes wird im folgenden noch eingegangen.

Gemeinsam allen Schädigungen durch Hunger und Unterernährung ist das Sinken der Immunität. Mit der Sicherheit des Experiments erzielt man durch lange fortgesetzte quantitative Unterernährung eine Anfälligkeit des Säuglings gegen banale Hautinfekte, Infektionskrankheiten des Nasenrachenraums usw. Die Infekte wiederum haben Anorexie im Gefolge, so daß ein Kreislauf der Schädlichkeiten entsteht, bei dem das Kind zusehends dahinsiecht.

Bei der therapeutischen Anwendung des Hungers beim kranken Kind ist der Zustand zu berücksichtigen, und namentlich bei konstitutionell abnormen Flaschenkindern Vorsicht geboten. Kurzdauernder gänzlicher Hunger zur Leerstellung und Selbstreinigung des Magendarmkanals leistet bei den akuten Ernährungsstörungen so vorzügliche Dienste, daß die Begleiterscheinungen ruhig in Kauf genommen werden können. Von größter Wichtigkeit ist die reichliche Wasserzufuhr während der Nahrungsentziehung, wie aus dem Obigen hervorgeht.

Die Erkennung des Zustandes des Hungers und der Unterernährung ist oft recht schwierig und verlangt die Zuhilfenahme des vorsichtigen Ernährungsexperimentes. Die Verkennung ist von schwerwiegendsten Folgen, namentlich dann, wenn bei chronischen Stoffwechselstörungen eine akute Ernährungsstörung angenommen wird und noch in dieser Ernährungslage eine längerdauernde gänzliche Nahrungsentziehung eingeleitet wird. Dieser Fehler wird deshalb häufig begangen, weil Durchfälle in diesem Zustande bestehen, die als akut dyspeptische Symptome gedeutet werden. In Wirklichkeit aber handelt es sich um Hungerdiarrhöen, die uns aus den Tierversuchen (Hund!) bekannt sind, und die unter Nahrungszulage rasch verschwinden. Die Kenntnis dieser Hungerdiarrhöen ist um so wichtiger, als das dystrophische, besonders aber das atrophische Kind durch wiederholtes Hungern aufs schwerste geschädigt wird, und im Kollaps zugrunde gehen kann.

2. Ernährungsstörungen bei zu reichlichem Nahrungsangebot.

Bessau: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 92, S. 14. 1920. — Biedert: Diätetische Behandlung der Verdauungsstörungen der Kinder. Stuttgart 1901. — Czerny u. Steinitz: v. Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffwechsels Bd. II. 1907. — Freund: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 3, S. 139. 1909. — Keller, A.: Malzsuppe, eine Nahrung für magendarmkranke Säuglinge. Jena 1898; Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 44. 1897; Bd. 47. 1898. — Moro: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 79. 1914; Bd. 85. 1917; Bd. 91. 1920. — v. Pfaundler: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 53. 1900; Bd. 60. 1904. — Steinitz: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 1. 1902; Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 57. 1902.

a) Quantitative Überernährung.

Die quantitative Überernährung mit einer an sich zweckmäßig zusammengesetzten Nahrung kann beim jungen Kind, wenn es sich um ein kurzdauerndes Überangebot handelt, zu akuten Störungen des Verdauungsablaufs vorwiegend im Magen führen, und zwar zu einer Verzögerung der Magenentleerung und schließlich infolge der abnormen bakteriellen Zersetzungen zu Mitbeteiligung

des Darmes (s. Abschnitt I, A 3). Unter Speien und Erbrechen, und je nachdem mit oder ohne Durchfall entwickelt sich das Bild der Überfütterungsdyspepsie. Unter Beschränkung der Nahrung tritt in diesen unkomplizierten Fällen schnelle und sichere Heilung ein. Die Störung bleibt auf den Magendarmkanal lokalisiert.

Anders bei lange fortgesetzter quantitativer Überernährung. Hier macht sich neben der oft krisenartig auftretenden Schädigung der Verdauungsvorgänge im Magendarmkanal eine schwere Störung des Stoffwechsels geltend. Für die Folgen einer fortgesetzten quantitativen Überfütterung ist der Zustand und die Anlage, also Kondition und Konstitution des Kindes und zum Unterschied von Erwachsenen die Art der Nahrung maßgebend. Es ist also durchaus nicht gleichgültig, in welcher Form der Überschuß dargeboten wird. Es hat sich herausgestellt, daß eine in abnormer Menge verfütterte Milchmischung stets nach einiger Zeit durch die sich in einer Richtung eben wegen des Übermaßes geltend machende Schädigung *einer* Komponente als insuffiziente oder falsch zusammengesetzte Nahrung erweist. Es ist geradezu ein Kunststück, eine Milchmischung immer wieder so abzuändern, daß sie, in zu großer Menge gereicht, nicht auch qualitative Schädigungen verursacht. Praktisch spielen deshalb bei den durch Überfütterung hervorgerufenen Ernährungsstörungen nur die qualitativen Ernährungsfehler eine Rolle (s. im folgenden).

Den reinsten Fall einer lange fortgesetzten quantitativen Überernährung stellen die an der Brust überfütterten Kinder dar. Bleiben bei einem stetigen Überangebot von Frauenmilch akute Verdauungsstörungen aus, so wird eine Mästung erzielt, die auffallend lange Zeit gut vertragen wird. Die Kinder werden blaß und schlaff und bleiben trotz der gewohnheitsmäßigen Aufnahme von zuviel Nahrung allmählich im Gewicht stehen. Hier setzen gewöhnlich Versuche, das Kind mit künstlicher Nahrung weiterzubringen, ein. Allen überfütterten Kindern gemeinsam ist die Senkung der Immunität, die mit der bei der Mastfett- und Masteiweißanlage unumgänglichen Wasseranreicherung — etwa 4 mal soviel wie beim Erwachsenen, der sozusagen trocken retiniert — in Zusammenhang gebracht wird (Czerny, Weigert).

b) Partielle (qualitative) Überernährung.

Die lange Zeit durchgeführte Überfütterung mit Kuhmilch führt zum *Milchnährschaden* (Czerny und Keller), der eine viel tiefergreifende Ernährungsstörung darstellt als die rein quantitative Überernährung mit Frauenmilch oder auch mit zweckmäßig zusammengesetzten Milchmischungen. Auch hier handelt es sich anfänglich gewöhnlich um eine Mästung mit steilem Gewichtsanstieg, auf die eine Periode des Nichtgedeihens folgt, das Stadium der Dystrophie mit den charakteristischen Änderungen des Allgemeinzustandes, den Fettseifenstühlen, der Herabsetzung der Immunität und schließlich durch weitere Ernährungsfehler und dazwischentretende Infekte bedingt, kommt es zu Gewichtsabnahme und Verfall bis zum Bilde der *Pädatrophie*. Die Empfindlichkeit der Milchüberfütterung gegenüber ist eine von Fall zu Fall verschiedene. Oft führt eine nahezu das Doppelte der Norm betragende Vollmilchzufuhr lediglich zu einem mäßigen Grad der Mästung ohne stärkere Beeinträchtigung des Gedeihens, während andererseits schon bei noch innerhalb der Norm liegenden Milchquanten ohne eigentliche Mästung die schweren Symptome des Milchnährschadens auftreten. Die Mästung ist also keine regelmäßige Begleiterscheinung des Milchnährschadens. Eher könnte man das blasse, schlaffe Aussehen und die verdrießliche Stimmung der Kinder als Charakteristikum gelten lassen. Auch hier spielen offenbar konstitutionelle Momente eine wichtige Rolle.

Die Ernährungsstörung des Milchnährschadens ist neben den meist unverkennbaren Änderungen des Allgemeinzustandes durch drei sich allmählich geltend machende Erscheinungen gekennzeichnet, nämlich

1. durch das Ausbleiben des Ansatzes bei kalorisch überreichlichem Nahrungsangebot,
2. durch die Umprägung des Stuhlbildes im Sinne der Kalkseifenstühle und
3. durch die Verschlechterung der Alkalibilanz.

Die erstgenannte Erscheinung, die übrigens die Veranlassung gab, dieses Stadium der Ernährungsstörung als „Bilanzstörung" zu bezeichnen (Finkelstein), kann, da dieselbe Nahrung nicht zu lokalen Verdauungsstörungen zu führen braucht, nur so gedeutet werden, daß die Aufarbeitung allmählich leidet, daß es sich also um eine Ansatzstörung infolge ungenügend zur Resorption um- und abgebauter Nährstoffe handelt. Da diese Schädigung weiterhin rein alimentär bedingt ist, erweisen sich die in Frage kommenden zu reichlich dargebotenen Milchmischungen letzten Endes in irgendeinem Sinne als für eine Dauernahrung „ungenügende" Nahrungsmischung. Es handelt sich um eine Art von Mästung, die von manchen Kindern vertragen wird, die aber bei anderen mehr oder weniger rasch „versagt". Solche Mästungsmißerfolge mit ein und derselben Nahrung sind übrigens dem Tierzüchter geläufig und stellen durchaus kein Unikum beim jungen Kind dar. Praktisch werden nun die Kinder mit zu wenig verdünnten Milchmischungen oder mit Vollmilch, die wenig oder gar keinen Zuckerzusatz enthält, überfüttert, oder die Milchernährung wird ohne Zufütterung zu lange durchgeführt.

Abb. 274. Milchnährschaden im Beginn.

Nach alledem ist die Kuhmilch allein ohne entsprechende Zusätze keine für den Säugling geeignete „Dauernahrung". Die Frauenmilch erweist sich ja allerdings auch nicht als allein zur Nahrung während des ersten Lebensjahres geeignet (Anämie der Brustkinder!), sie führt aber nicht zum Bilde des „Milchnährschadens", sondern nur zu dem der alimentären Anämie.

Für die Erörterung der Pathogenese ist diese vergleichende Betrachtung der Kuhmilch- und Frauenmilchmast, wie wir sehen werden, nicht ohne Bedeutung.

Ursprünglich wurde allein das Kuhmilcheiweiß als schädigender Nahrungsbestandteil von Biedert aufgefaßt. Er gründete seine Lehre auf die zweite pathogenetische Erscheinung, nämlich die Änderung des Stuhlbildes.

Schon im Beginne der Milchdystrophie werden massige, trockene, faulig riechende Stühle mit weißlichen Bröckeln ausgeschieden, die Biedert als „Caseinbröckel" des schlecht verdauten Kuhmilchcaseins deutete. Die chemische Untersuchung dieser Entleerung hat gezeigt, daß es sich um Fettseifen handelt, insbesondere um Kalkseifen (s. Abschnitt Faeces).

Die Analyse der Zusammensetzung des Kotfettes bei normalen Stühlen und Fettseifenstühlen von Freund ergab folgendes:

Fettzufuhr g	Fettausscheidung g	davon unlösliche Fettseifen %	Fettzufuhr g	Fettausscheidung g	davon unlösliche Fettseifen %
Normale Stühle.			bei Seifenstühlen.		
13,7	0,68	13,8	15,3	0,84	49,8
15,2	0,94	4,9	15,3	1,09	53,1
12,1	0,62	25,5	12,7	0,92	43,8
14,5	1,72	5,0	14,4	0,48	46,7
28,1	1,04	7,9	15,2	0,42	42,1
28,5	1,52	6,2	12,6	0,81	57,0
20,6	0,98	35,9	13,3	0,50	47,6
19,7	0,91	28,7	12,1	0,40	44,7
24,6	1,71	35,6			

Das Ergebnis dieser Untersuchungen, das im wesentlichen mit dem anderer Autoren [L. F. Meyer[1]), Usuki[2]), Jundell[3]), Wolff[4]) u. a.] im Einklang steht, ist dieses, daß bei den Fettseifenstühlen die Art der Fettausscheidung wesentlich verändert ist im Sinne der Mehrausscheidung unlöslicher Fettseifen, während die Fettresorption nur um ein Geringes vermindert ist. Vorbedingung für die Fettseifenbildung ist das Vorherrschen der alkalischen Reaktion. Die gleichzeitige Ermittlung der Kalkbilanz ergab, daß in manchen Fällen die Fettseifenausscheidung mit einer Verschlechterung der Erdalkalienbilanz einhergeht. Das ist aber durchaus nicht die Regel, so daß das Auftreten von Fettseifen im Stuhl bei normalem Mineralstoffwechsel möglich ist. So lassen sich beim gesunden Kind durch bestimmte Ernährungsformen jederzeit Seifenstühle hervorrufen, ohne daß das Gedeihen beeinträchtigt wird. Die Fettseifenbildung ist also lediglich ein Symptom einer anders ablaufenden Fettaufspaltung im Dickdarm bei vorherrschender alkalischer Reaktion. Dieser Abwegigkeit der Fettverdauung wurde von jeher, namentlich von Czerny und seinen Mitarbeitern, als wichtigem pathogenetischem Faktor bei der Entstehung des Milchnährschadens größte Bedeutung zugemessen. Keller konnte zeigen, daß bei den tiefgreifenden Ernährungsstörungen des Säuglings, namentlich auch beim Milchnährschaden der Ammoniakkoeffizient, also das Verhältnis von Harnammoniakstickstoff zu Gesamtstickstoff, eine sehr beträchtliche Erhöhung erfährt. Diese N-Verschiebung ist der Ausdruck der dritten charakteristischen Erscheinung bei der Milchdystrophie, der Verschlechterung der Alkalibilanz, der Alkalipenie Pfaundlers oder der „relativen Acidose" nach Steinitz. Handelt es sich um eine Störung des Fettabbaus, z. B. durch überschüssiges Fettangebot, so entsteht eine wesentliche Alkalientziehung durch den Darm, die durch die erhöhte Ammoniakausfuhr und verminderte Alkaliausscheidung im Urin angezeigt wird. Die vergleichenden Untersuchungen von Steinitz einmal bei fettarmer und fettreicher Nahrung beweisen diese Gesetzmäßigkeit aufs deutlichste. (Siehe nebenstehende Tabelle S. 1377.)

In diesem Versuch geht bei der Sahnefütterung die Alkaliausfuhr um ein Beträchtliches über die Gesamteinfuhr hinaus. Freund fand in ähnlichen vergleichenden Versuchen bei Sahnedarreichung außerdem eine erhebliche Steigerung der Phosphorsäureausfuhr im Urin, was für die Mitbeteiligung an-

[1]) Meyer, L. F.: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 71. 1910.
[2]) Usuki: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 72. 1910.
[3]) Jundell: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 8. 1913.
[4]) Wolff: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 76. 1912.

organischer Säuren bei der „relativen Acidose" spricht. Wenn auch das Fett eine sehr wichtige Rolle bei der Acidoseentstehung spielen kann, so stellt die einseitige Fettübernährung immerhin nur *einen* der verschiedenen Ernährungsfehler dar, die sie verursachen.

Eine nach Umständen auch längere Zeit durchgeführte einseitige Fettüberfütterung kann zwar zu verschiedenartigen, namentlich akuten Störungen (Fettdiarrhöe!) führen, niemals aber sehen wir sich dabei das charakteristische klinische Bild des Milchnährschadens entwickeln.

In dem uns hier beschäftigenden Sonderfall, der Milchüberfütterung, kommt somit dem Fettübermaß nur im Verein mit dem Eiweißüberangebot und dem Kohlenhydratmangel eine pathogenetische Bedeutung zu.

Die Untersuchungen des Eiweißstoffwechsels haben ebenso wie die exakten Stuhlanalysen der ursprünglichen Lehre Biederts vom unverdauten Kuhmilch-

Tabelle nach Steinitz.

	Milchversuch	Sahneversuch
Gesamtalkalien:		
Einfuhr	3,321	2,289
Ausfuhr im Urin	0,7056	0,2205
Ausfuhr im Kot	1,745	4,07
Bilanz	+ 0,8704	— 2,0015
KCl:		
Einfuhr	2,232	1,507
Ausfuhr im Urin	0,664	0,1921
Ausfuhr im Kot	1,401	1,86
Bilanz	+ 0,167	— 0,5451
NaCl:		
Einfuhr	1,089	0,782
Ausfuhr im Urin	0,0416	0,0284
Ausfuhr im Kot	0,344	2,21
Bilanz	+ 0,7034	— 1,4564
CaO:		
Einfuhr	1,243	0,7659
Ausfuhr	1,160	0,539
Bilanz	+ 0,083	+ 0,2469

eiweißrest alle Stützen entzogen. Trotzdem aber wurde die Eiweißüberfütterung beim Milchnährschaden neuerdings wieder mehr in den Mittelpunkt der Pathogenese gerückt und angenommen, daß es sich bei der Milchdystrophie doch um einen Eiweißfäulnisschaden handeln könnte (Bessau). Der Gallenfarbstoffentfärbungsprozeß ist übrigens nach Bessau der einzige Vorgang, dem beim Milchnährschaden pathogenetische Bedeutung beigemessen werden kann. Bessau lehnt dabei die Annahme, daß die Milchdystrophie ein *reiner* Eiweißnährschaden sei, wie es die Krankheitsbilder von Benjamin und von Feer sind, ab und erblickt die Grundursache in dem ungünstigen Verhältnis von Eiweiß und Fett zum Kohlenhydrat in der Kuhmilch von 1 : 0,54 im Vergleich zur Frauenmilch, wo dieses Verhältnis 1 : 1,20 ausmacht. Damit nähert er sich der Auffassung Finkelsteins, der von der Vorstellung ausgeht, daß beim Milchnährschaden in der Hauptsache eine partielle Steigerung mit Kohlenhydraten bei Herabsetzung von Kuhmilchfett und Eiweiß die Erscheinungen der Milchdystrophie beseitigen. In der Tat ist die Kohlenhydratanreicherung namentlich im Beginn der Störung außerordentlich wirksam. Am eindeutigsten sind dabei diejenigen Fälle, in denen die Störung unter Überfütterung mit ungezuckerter Vollmilch entstanden sind. Man legt in solchen leichten Fällen einfach Zucker zu und verringert die Gesamt-

milchmenge auf die dem Alter entsprechende Tagesportion. Für einen großen Teil der länger bestehenden und schwereren Fälle genügt aber diese Maßnahme nicht. Die Erfahrung hat gezeigt, daß die Art des verfütterten Kohlenhydrates durchaus nicht gleichgültig ist. Am besten hat sich die Verabreichung der *Malzsuppe* nach A. Keller bewährt. Sie stellt nach der ursprünglichen Vorschrift eine $^1/_3$-Milch dar mit 5% Weizenmehl und 10% Malzextrakt, der einen 1 l proz. Kalicarbonicum-Zusatz enthält. Neben der hohen Milchverdünnung spielt die durch diese Nahrung erzielte langsame, bis in den Dickdarm hinein sich fortsetzende Gärung eine wichtige Rolle. Hinzu kommt, daß der Kalicarbonicum-Zusatz die Mineral-, insbesondere die Ca-Retention begünstigt. In vielen Fällen entfaltet diese Malzsuppendiät beim Milchnährschaden eine geradezu spezifische Wirkung.

Während es also mit der Malzsuppe verhältnismäßig leicht gelingt, die mittelschweren Fälle von Milchdystrophie zu heilen, ist es eine außerordentliche schwierige Aufgabe, in den schwersten Formen, bei welchen es schon zu Körperschwund und mehr oder weniger ausgeprägter Unernährbarkeit gekommen ist, die Heilung herbeizuführen. Maßgebend für das diätetisch-therapeutische Vorgehen ist der funktionelle Zustand des Verdauungsapparates. Ist auf die anfängliche Obstipation schon Durchfall gefolgt, so muß zu allererst dieser dyspeptische Zustand beseitigt werden. Erst dann hat die in steigenden Mengen unter Vermeidung von Hunger erfolgte Kontrasternährung mit eiweiß- und fettarmen und kohlenhydratreichen Gemischen Aussicht auf Erfolg. Vielfach ist in diesen schweren Erkrankungsgraden anfänglich nur durch vorsichtige Ernährung mit Frauenmilch der Umschwung zu erzielen.

Der Erfolg der qualitativen Änderung der Nahrung im Sinne einer Kohlenhydratanreicherung spricht also ebenfalls dafür, daß die Milchdystrophie der Ausdruck einer partiellen Inanition an Kohlenhydrat ist. Sie führt, wie die Untersuchungen über die Acetonausscheidung lehren [Langstein und Meyer[1]), Hüssy[2]) u. a.], beim jungen Kind viel schneller als beim Erwachsenen, namentlich bei fettreicher Nahrung, zur Acidose. Diese wird in Fällen von Kohlenhydrathunger durch Zugabe von geeigneten kohlenhydratreichen Nährgemischen beseitigt, z. B. beim acetonämischen Erbrechen [Hilliger[3]), Hecker[4])]. Wie weit die Alkalientziehung durch den Darm beim Milchnährschaden für die relative Acidose verantwortlich zu machen ist, läßt sich schwer entscheiden. Die mit den Fettseifenstühlen zu Verlust gehenden Erdalkalien sind nur unter besonderen Verhältnissen, nämlich bei labiler oder schon gestörter Alkalibilanz, für den jungen Organismus bedrohlich, während sie, wie die vorliegenden Stoffwechselversuche zeigen, meistens keine Störung in der Retention der Alkalien bewirken. Anders verhält es sich in den durchfälligen Stadien. Störungen des Verdauungsvorgangs, die im Verlauf des schweren Milchnährschadens ebenfalls vorkommen. Hier beobachten wir tatsächlich eine so stark vermehrte Ausscheidung von fixen Alkalien durch den Stuhl (L. F. Meyer u. a.), daß binnen kurzem der offenkundige Mangel an säurebindenden Valenzen auftritt. Die Fettseifenstuhlbildung ist bei Fett- und Eiweißüberangebot und gleichzeitigem Kohlenhydratmangel durchaus verständlich. Das Fehlen genügend großer Kohlenhydratmengen hat eine Verlangsamung der Peristaltik, das Überangebot von Eiweiß ein Vorherrschen der Fäulnis zur Folge. Die Reaktion des Dickdarminhalts ist eine alkalische. Auf dem abnorm langsamen Chymustransport erfährt der Gallen-

[1]) Langstein u. L. F. Meyer: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 61. 1905; Bd. 63. 1906.
[2]) Hüssy: Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffwechsels Bd. 1/2. 1906.
[3]) Hilliger: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 80. 1914.
[4]) Hecker: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 7. 1911.

farbstoff durch bakterielle Einwirkung eine Umwandlung in farbloses Urobilinogen [Langstein[1]), Bessau u. a.]. Begünstigend auf die Kalkseifenbildung wirkt das im Vergleich zur Frauenmilch größere Verhältnis von Nahrungskalk zu Nahrungsfett [Stolte[2])]. Durch Ernährungsversuche ist es ohne weiteres möglich, beim gesunden Kind durch ein relatives Eiweiß-Fettüberangebot und Kohlenhydratmangel, z. B. ungezuckerte Eiweißmilch, Fettseifenstühle zu erzielen und umgekehrt diese durch genügend hohe Kohlenhydratzusätze wieder zu beseitigen.

Wenn somit die Entstehung von zweien der Haupterscheinungen bei der Milchdystrophie durch die Annahme eines relativen Kohlenhydratmangels leicht zu erklären ist, so stößt die Deutung der dritten auf größere Schwierigkeiten. Es bleibt die Frage zu erörtern, warum trotz ausreichendem, ja kalorisch überreichlichem Nahrungsangebot ohne Vorliegen erheblicher Verdauungsstörungen —

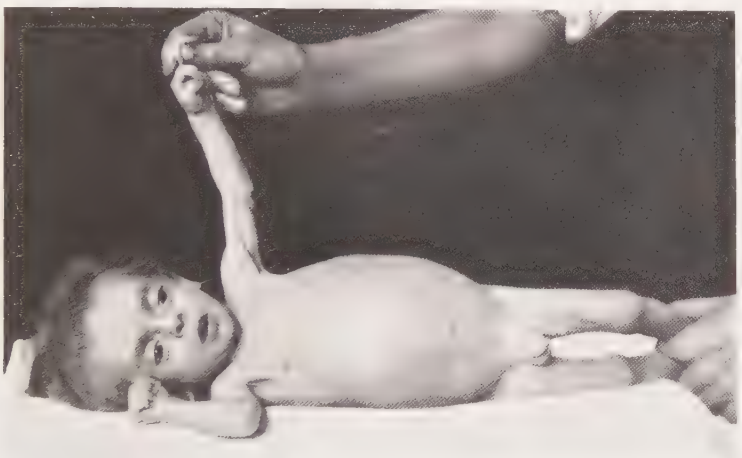


Abb. 275. Milchnährschaden. Dystrophes Endstadium (8 Monate alter Säugling).

die Seifenstuhlbildung kommt ja auch beim gesunden Säugling vor — schon frühzeitig der Anwuchs ausbleibt und Gewichtsschwankungen auftreten. Gehen wir von der Vorstellung aus, daß der relative Kohlenhydratmangel die Hauptsache der Milchdystrophie ist, so ist folgendes zu erwägen:

Erfahrungen über die Folgen des Kohlenhydratmangels, die bei den Zuckerentziehungskuren von erwachsenen Diabetikern gesammelt wurden, lehren, daß ein Zuckerminimum unerläßlich ist. Dieses ist, wie aus den Untersuchungen Rosensterns[3]) hervorgeht, beim Säugling ganz wesentlich größer als beim Erwachsenen. Es beträgt nämlich etwa 3 g pro Kilogramm, während nach den Feststellungen der Erwachsene (Naunyn, Hoffmann, Külz) mit 2 g Zufuhr insgesamt pro Tag wochenlang auskommen kann. Ersetzt man einen Teil des Zuckers der Nahrung beim Säugling durch isodyname Mengen Fett, so nimmt in einer Anzahl von Fällen das Gewicht ab oder bleibt stehen, zum mindesten ist in der Mehrzahl der Fälle der Gewichtszuwachs wesentlich geringer (Rosenstern). In demselben Sinne erzielt man bei an sich zweckmäßig und kalorisch ausreichend zusammengesetzten Nahrungen häufig erst durch geringe Erhöhung

[1]) Langstein: Festschr. f. Salkowski. Berlin 1905.
[2]) Stolte: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 74. 1911.
[3]) Rosenstern, J.: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 7. 1911.

des Zuckerzusatzes sofort normalen Gewichtsanstieg und befriedigendes Gedeihen. Diese Beobachtungen, die der Kinderarzt nahezu täglich zu machen in der Lage ist, erweisen den spezifischen Einfluß der Kohlenhydrate auf den Anwuchs (s. intermediären Stoffwechsel). In erster Linie ist hier die hydropigene Wirkung der Kohlenhydrate in Betracht zu ziehen, in dem Sinne Finkelsteins, daß Kohlenhydratmangel den Wasseransatz und damit die physiologische Quellung der Zellkolloide unmöglich macht. Im Stoffwechselversuch sind allerdings erst bei vollständigem Kohlenhydratmangel Einbußen im N- und Mineralstoffwechsel und damit im Wasserhaushalt feststellbar. Daneben ist aber auch die katalysatorische Wirkung der Kohlenhydrate auf die Verdauungsvorgänge zu berücksichtigen. Hierher gehört die Förderung des Gewichtsansatzes durch Verfütterung zweier Kohlenhydrate, also Mehl neben Zucker, die sich gerade bei der Milchdystrophie bewährt hat. Aron[1]) macht bei den Mehlen ihren Gehalt an „Extraktstoffen" dafür verantwortlich.

Auch von Hess, Reyher und von Ederer und Kramár[2]) wird der Milchnährschaden als Avitaminose aufgefaßt. Überzeugende Beweise für diese Auffassung stehen noch aus, zum mindesten ist eines der zur Zeit bekannten Vitamine nicht ohne weiteres mit der Milchdystrophie in ursächliche Beziehung zu bringen. Daß allerdings oft nur eine vollständige Abänderung der Nahrung günstige Ergebnisse erzielt und dabei eine katalysatorische Wirkung, wie wir sie bei den bisher bekannten Vitaminen sehen, mit im Spiele sein kann, ist nicht von der Hand zu weisen. Hat man doch die Wirkung der Vitamine mit dem Funken verglichen, der zündet und den Gesamtstoffwechsel der Nährsubstanzen in Gang setzt und im Gang erhält. Wenn man nun annimmt, daß bei der lange Zeit durchgeführten einseitigen Milchmast der Stoffwechsel eine pathologische Verlangsamung erfährt, so hat die Vorstellung, daß bei Änderung der Nahrung eine Vitaminwirkung einsetzt, etwas recht Bestechliches.

Das Ausbleiben des Ansatzes beim Milchnährschaden könnte schließlich auch darauf beruhen, daß bei einseitiger Eiweiß-Fett-Überfütterung an Stelle der normalen mit Quellung einhergehenden Einlagerung lediglich eine „trockene" N-Retention erfolgt. Eindeutige Stoffwechseluntersuchungen für diese Annahme stehen allerdings noch aus.

Wenn nach alledem die Pathogenese des Milchnährschadens noch in vieler Beziehung problematisch ist, so ist nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse doch zweifellos die Annahme einer relativen Kohlenhydratinanition am besten gestützt.

Die Empfindlichkeit dem Kohlenhydratmangel gegenüber ist nun zunächst vom Allgemeinzustand abhängig. Alle vorangehenden Ernährungsstörungen und Infektionen verursachen ein erhöhtes Kohlenhydratbedürfnis. Dieses ist weiterhin auch offenbar bei Kindern verschiedener Konstitution ein verschiedenes. So gilt es als besonders groß bei Ekzematikern, Neuropathen und Rachitikern (Finkelstein).

Die *Überfütterung mit kohlenhydratreichen Nährgemischen* erzeugt beim jungen Kind zweierlei Arten von Ernährungsstörungen, je nachdem das Übermaß der dargereichten Kohlenhydrate ein absolutes ist oder nur ein relatives im Hinblick auf die anderen Nährstoffe. Im ersteren Fall entsteht eine akute Schädigung, die unter dem Bild der akuten Dyspepsie oder sogar der alimentären Intoxikation verläuft. Im zweiten Fall kommt es zu einer chronischen Schädigung, einer Dystrophie, aus der sich bei grober Verschiebung der Korrelation

[1]) Aron: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 13. 1916.
[2]) Ederer u. Kramár: Klin. Wochenschr. Jg. 2. 1923 (weitere Literatur s. bei Vitamine).

der Nährstoffe namentlich zuungunsten des Eiweißes und der Mineralien die schwerste Form der Pädatrophie, die sog. Dekomposition, entwickelt. Bei den letztgenannten Ernährungsstörungen spielt nun weniger das Übermaß der Kohlenhydrate, als vielmehr das Fehlen der übrigen lebenswichtigen Nährstoffe, die ausschlaggebende Rolle. Sie werden deshalb bei den Nährschäden durch unvollständig zusammengesetzte Nahrung erörtert.

Wird zu einer der üblichen Milchmischungen eine große Menge Kohlenhydrat, praktisch handelt es sich meist um Rohrzucker oder Milchzucker, seltener um Mehle, zugesetzt, so entwickelt sich eine über das normale Maß hinausgehende Gärung. Die dabei aus den Fetten entstehenden niederen, flüchtigen Fettsäuren üben einen Reiz auf die Magendarmwand aus [Bahrdt und Bamberg[1])]. Erbrechen und Appetitlosigkeit auf der einen Seite und Durchfälle, infolge der vermehrten Sekretion und der erhöhten Peristaltik auf der anderen Seite sind die nächste Folge. Ist die Schädigung erheblich, so entwickelt sich in dem unter physiologischen Bedingungen keimarmen Dünndarm eine reiche Bakterienflora, in der die Keime der Coli- und Lactis-aerogenes-Gruppe vorwiegen. Die Bakterieninvasion erfolgt in der Hauptsache aus dem keimreichen Dickdarm (s. Bakteriologie des Magendarmkanals). Die Kinder erleiden Gewichtsstürze, die auf Wasserverluste zurückzuführen sind. Stoffwechselversuche im akuten Stadium solcher Ernährungsstörungen von L. F. Meyer haben ergeben, daß neben der Einbuße an anorganischer Substanz durch die mangelhafte Resorption von Fett und Eiweiß, Mineralien- und Alkalienverluste erheblichen Grades eintreten. In diesem Stadium der Ernährungsstörung wird die Darmwand angegriffen, sei es durch Ätzwirkung der bei der abnormen Gärung entstehenden Säuren namentlich der Essigsäure, sei es durch die Änderung des Quellungszustandes der Zellkolloide. Die Folge ist eine abnorme Durchlässigkeit des Darmes.

Der Ausdruck dieser Permeabilität ist die nunmehr nachweisliche alimentäre Melliturie. Der in der Nahrung verabreichte Zucker passiert, ohne umgebaut zu werden, die Darmwand, und es tritt z. B. Milchzucker im Urin auf [Langstein und Steinitz[2]), L. F. Meyer[3]), v. Reuss[4])].

Durch Versuche am ausgeschnittenen Darm wurde von Mayerhofer und Pribram[5]) und von Hahn und Lust[6]) die abnorme Durchlässigkeit für Nährstoffe, Fermente und Toxine festgestellt. Der Einfluß des Quellungszustandes der Darmschleimhaut speziell für den Durchtritt der Dextrose wurde bei Säuglingen von Mertz und Rominger[7]) erwiesen. Bei diesen Versuchen wurde der Blutzuckergehalt in Serienbestimmungen nach Gabe von Dextrose allein und nach Zusatz von Tannin verfolgt. Es zeigte sich dabei eine beträchtliche Hemmung der Darmresorption durch das den Darm entquellende Tannin, während umgekehrt der gequollene Darm dyspeptischer Kinder eine Steigerung der Hyperglykämiereaktion ergab.

Dieser abnormen Durchlässigkeit der Darmwand wurde bei der Entstehung einer Toxikose oder schlechtweg Nährstoffvergiftung eine wichtige Rolle zugesprochen (Moro, Lust, Finkelstein).

Geht man von der Vorstellung aus, daß die Darmwand normalerweise einen Schutzwall gegen die bei der Verdauung etwa entstehenden toxischen Substanzen

[1]) Bahrdt u. Bamberg: Zeitschr. f. Kinderheilk. 1911.
[2]) Langstein u. Steinitz: Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 7. 1906.
[3]) Meyer, L. F.: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 65.
[4]) Reuss, O.: Wien. med. Wochenschr. 1908; Wien. klin. Wochenschr. 1910.
[5]) Mayerhofer u. Pribram: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 7. 1909.
[6]) Hahn u. Lust: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 77. 1913.
[7]) Mertz u. Rominger: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 69. 1921.

bildet, so ist im Augenblick des Versagens dieser Abwehr der Organismus der Gefahr einer Vergiftung ausgesetzt.

In der Tat gleicht das Bild der akuten schweren Ernährungsstörung, wie sie gerade auch als Folge von Zuckerüberfütterung vorkommt, einer plötzlich eintretenden Vergiftung. Ist anfänglich während des bisher geschilderten Verlaufs der akuten Dyspepsie die Störung im wesentlichen auf den Magendarmkanal lokalisiert und dabei das Allgemeinbefinden nicht beträchtlich gestört, so verfällt jetzt das Kind plötzlich, wird blaß und unruhig und schließlich teilnahmslos und benommen. Neben der Bewußtseinstrübung sind die vertiefte, manchmal auch jagende toxische Atmung, das Fieber, der Kollaps und der Gewichtssturz die bedeutsamsten klinischen Zeichen der schwersten Form der akuten Ernährungsstörung. Die durchfälligen Stühle werden immer substanzärmer und schleimig wässerig, fade riechend, wie bei schwerem Dünndarmkatarrh, und das Erbrechen kann außerordentlich heftig, ja nahezu unstillbar werden. Dieser Erscheinungen wegen wurde dieses schwere Stadium der akuten Ernährungsstörungen als Enterokatarrh, Cholera infantum oder auch nur als Brechdurchfall bezeichnet, während wir seit Finkelsteins Vorschlag von Toxikose oder

Abb. 276. Alimentäre Toxikose.

alimentärer Intoxikation sprechen. Sehen wir diese Störung sich als Folge einer Überfütterung mit sehr zuckerreichen Nahrungsgemischen entwickeln, so werden wir an der alimentären Genese nicht zweifeln, um so weniger, als die Nahrungsentziehung bei reichlicher Wasserzufuhr in solchen Fällen die Bewußtseinstrübung, das Fieber, die Melliturie und endlich auch die übrigen Symptome zu beseitigen vermag. Bei der Entwicklung der Pathogenese dieses toxischen Symptomenkomplexes ist nun aber, wie eingangs schon erwähnt wurde, zu bedenken, daß einmal nicht jede Zucker- oder Kohlenhydratüberfütterung diesen Zustand herbeiführt und daß andererseits eine Reihe von anderen Schädigungen zunächst nichtalimentärer Art, z. B. Schädigung durch Sommerhitze oder durch eine parenterale Infektion das Bild der Toxikose bis ins einzelne zur Folge haben kann. Allerdings ist daran festzuhalten, daß auch hierbei das Fortlassen des Zuckers bessernd, das Hinzufügen erneut schädigend wirkt, daß also immerhin dem Zuckergehalt der Nahrung eine pathogenetische Bedeutung zukommt. Es folgt daraus, daß die wesentliche Schädigung in einer Störung liegen muß, die besonders leicht gerade durch ein Zuckerübermaß hervorgerufen wird. Weiterhin steht fest, daß ohne eine Störung der Verdauungsfunktion sich das Bild der Toxikose nicht entwickelt, und zwar geht die Verdauungsstörung der Allgemeinvergiftung voraus (Czerny).

Alle als ursächlich pathogenetische Faktoren in Betracht kommenden Schädigungen müssen einen abnormen Ablauf der Verdauungsvorgänge bewirken, bei dem, wenn ein bestimmter Grad erreicht ist, der akute Verfall, das *Coma*

trophopathicum (Finkelstein) einsetzt. In der Tat läßt sich nachweisen, daß die verschiedensten Schädigungen auch nichtalimentärer Art — wie Hitze, parenterale Infekte u. a. — beim Säugling die Verträglichkeitsbreite für die Nahrung, namentlich für Zucker und Fett, stark herabsetzen, so daß sich eine dyspeptische Störung bei Nahrungsgemischen entwickeln kann, bei denen ein gesundes Kind gedeiht.

Die Toxikose beginnt mit dem Augenblick der functio laesa der Darmwand. Über die Herkunft und Art der toxischen Substanzen, die nunmehr den Schutzwall durchbrechen, gehen die Lehrmeinungen auseinander.

Die Verfechter der reinen alimentären Theorie vertreten die Anschauung, daß Zerfallsprodukte des Eiweißes als Gifte wirken. Moro und seine Mitarbeiter konnten feststellen, daß Verfütterung von eiweißhaltiger Molke mit Zucker und von Caseinpepton mit Zucker, und zwar vom Charakter abiureter Polypeptide, zu Vergiftungsbildern, wie sie die oben beschriebenen Toxikosen bieten, führen können. Sie schlossen daraus, daß die sog. reinen Fälle von alimentärer Intoxikation, also die Nährstoffvergiftungen im engeren Sinne, „Peptidvergiftungen" seien. Träger der Giftwirkung wären demnach die durch Decarboxylierung entstehenden Amine. — Von der pyretogenen Wirkung des Eiweißes und der Eiweißabbaustufen wird an anderer Stelle noch die Rede sein. Hierbei wird auch auf die Beziehungen zwischen Kochsalz- und Durstfieber eingegangen (s. Abschnitt Einfluß der Ernährung und des Stoffwechsels auf die Körpertemperatur).

Finkelstein, der neuerdings für die abnorme Durchlässigkeit der Darmwand osmotische Schädigungen derselben verantwortlich macht, schreibt ebenfalls den Produkten des abnormen Eiweißabbaues, die sich vielleicht infolge fehlender Durchspülung anhäufen, neben der Gewebeaustrocknung eine wichtige Rolle zu.

Was die Morosche Theorie der Aminvergiftung angeht, so ist es bisher niemals gelungen, diese giftigen Eiweißabbauprodukte im Serum intoxizierter Säuglinge nachzuweisen. Zwar haben Schiff und Kochmann[1]) in vitro eine Aminbildung der Colibakterien unter bestimmten Bedingungen feststellen können, die ja infolge der nachgewiesen endogenen Coliinfektion des Dünndarms bei den akuten Ernährungsstörungen als Aminbildner in Betracht kommen, sie konnten aber im Blute keine Amine auffinden und mit ihrer Methode auch nicht in den Stuhlextrakten. Demgegenüber haben Hugo Meyer und Rominger[2]) festgestellt, daß schon normalerweise im Stuhl gut gedeihender Flaschenkinder in der Regel Amine gebildet werden. Diese Amine konnten sie bei intoxizierten Kindern ebenfalls nicht im Serum nachweisen und, was besonders wichtig erscheint, auch nicht im Urin. Nun sind nach den Tierversuchen von Guggenheim und Löffler[3]) bei echten Aminvergiftungen diese Gifte im Harn stets vorhanden. Da Meyer und Rominger weiter feststellen konnten, daß im Gegensatz zu Kuhmilchkindern die Brustkinder in der Regel kein Amin in ihren Stuhlextrakten zeigen und es wahrscheinlich machen konnten, daß die grobflockige Gerinnung der Kuhmilch neben dem relativ hohen Eiweißgehalt für diese aphysiologische Aminbildung verantwortlich zu machen ist, sind die Stützen der Aminvergiftungstheorie entzogen worden.

Die Anhänger der Infektionstheorie nehmen an, daß bei der Toxikose Bakterien selbst oder Bakterientoxine durch die Darmwand eindringen. Namentlich werden die bei der sog. „endogenen Coliinvasion" möglicherweise entstehenden

[1]) Schiff u. Kochmann: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 99. 1922.
[2]) Meyer, H. u. E. Rominger: Verhandl. 1924.
[3]) Guggenheim u. Löffler: Biochem. Zeitschr. Bd. 74. 1916ff.

Endotoxine der Colibakterien als Träger der Giftwirkung angesehen (Bessau). Auch der Nachweis dieser „Toxine" ist allerdings bisher nicht gelungen.

Gegenüber allen diesen Anschauungen ist folgendes geltend zu machen. Eine abnorme Durchlässigkeit der Darmwand allein finden wir nicht nur bei sehr jungen Organismen, sondern auch bei allen Schwerkranken. Die Bazillenbefunde von Czerny und Moser[1]) im strömenden Blut, die neuerdings wieder von Bossert und Leichtentritt[2]) bestätigt wurden, erweisen sie. Wir selbst verfügen über dieselben Befunde. Die Vorstellung, daß es sich bei der Toxikose lediglich um ein Durchfiltrieren der im Darm entstehenden Amine oder Bakterienendotoxine handelt, die dann den Organismus überschwemmen, ist deshalb unwahrscheinlich, weil ein großer Teil der Säuglinge fortwährend dieser Gefahr ausgesetzt sein würde.

Es muß also jenseits der Darmwand, im intermediären Stoffwechsel, noch eine Sicherung ausfallen, die normalerweise die Allgemeinvergiftung verhütet. Diese ist in erster Linie in der Leber zu vermuten. Anhaltspunkte für eine Schädigung der Leberfunktionen sind in folgenden Beobachtungen gegeben. L. F. Meyer und Rietschel[3]) haben bei Fällen von alimentärer Toxikose festgestellt, daß Glykokoll zum Teil unverbrannt ausgeschieden wird, was für eine Insuffizienz der Harnstoffbildung sprechen würde. v. Pfaundler[4]) fand die oxydative Fähigkeit der Leber post mortem in Versuchen mit Salicylaldehyd herabgesetzt; Brüning[5]) kommt zu ähnlichem Ergebnis.

Abb. 277. Gesichtsausdruck des intoxizierten Kindes.

Über die wichtigste entgiftende Funktion der Leber liegen bisher nur wenige Beobachtungen beim wachsenden Organismus vor. Schlutz[6]) beobachtete bei ernährungsgestörten Kindern eine mangelhafte Campherglykuronsäuresynthese, die auch von Hecht und Nobel[7]) in neueren Untersuchungen bestätigt wurde.

Im Tierexperiment wurden daraufhin von Meyer und Rominger[8]) an jungen ernährungsgestörten und ausgewachsenen Kaninchen an der überlebenden Leber die entgiftende Funktion untersucht. Gegenüber Strychnin ließ sich zeigen, daß die sicher überlebenden Leberzellen von jungen wachsenden Kaninchen, auch solche von darrsüchtigen Tieren mit erheblicher Leberverfettung um ein Beträchtliches mehr von dem dargebotenen Strychnin zu binden vermögen als die ausgewachsenen. Danach ist gerade die höhere Giftbindungsfähigkeit des Lebergewebes eine Besonderheit des jungen Organismus. Ob bei akuten Ernährungsstörungen eine Beeinträchtigung dieser wichtigen entgiftenden Funktion

[1]) Czerny-Moser: Jahrb. f. Kinderheilk. 1894.
[2]) Bossert u. Leichtentritt: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 92. 1920.
[3]) Meyer, L. F. u. Rietschel: Biochem. Zeitschr. Bd. 3.
[4]) v. Pfaundler: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 54.
[5]) Brüning: Med. Klinik Bd. 2.
[6]) Schlutz: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 1. 1910.
[7]) Hecht u. Nobel: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 34. 1923.
[8]) Meyer, H. u. E. Rominger: Zeitschr. f. exp. Pharmakol. 1925.

für die in Betracht kommenden Gifte vorliegt, ist bisher nicht exakt erwiesen. Als Zeichen einer Störung der Leberfunktion kann man vielleicht die alimentäre Glykosurie deuten. Sie ist aber auch möglicherweise verantwortlich zu machen für die auf der Höhe der Toxikose sich entwickelnde echte Acidose. Die bei Neugeborenen und allen schwerkranken jungen Kindern nachweisbare Säuerung des Blutes erreicht im akuten Stadium der alimentären Intoxikation nach vorausgehender Alkalose die höchsten Werte [Krasemann[1])], und sie ist nicht allein wie die „relative Acidose" oder „Alkalipenie" bei den chronischen Ernährungsstörungen, z. B. beim Milchnährschaden aus den Alkaliverlusten im Darm zu erklären. Sie könnte ebenfalls der Ausdruck eines Versagens der Leber sein. In diesem Sinne sind vielleicht auch die Feststellungen Yllpös[2]) zu verwerten, nach denen die Reaktion der Leber bei intoxizierten Kindern saurer ist als die anderer Organe.

Sind durch die geschilderten pathologischen Vorgänge im Magendarmkanal und das Versagen der Leber eine Reihe der wesentlichen Erscheinungen der alimentären Toxikose unserem Verständnis näher gerückt, so bleiben noch ein pathognomonisches Symptom zu erörtern, nämlich die Exsiccose. Wie die Gewichtsstürze und die sichtbaren Austrocknungserscheinungen zeigen, erleidet der Säugling im Stadium der Toxikose einen mächtigen Wasserverlust. Dies bestätigt der Stoffwechselversuch [L. F. Meyer[3]), Tobler[4]), Jundell[5]),] und die Blutuntersuchung [Reiss[6]), Lust[7]), Rominger[8])]. Nach den im Blut nachgewiesenen Wasserverlusten ist bei der Zähigkeit, mit der auch der jugendliche Organismus bestrebt ist, seinen Wassergehalt festzuhalten, die Annahme berechtigt, daß die Wasserverarmung auch die übrigen Organsysteme betrifft. Hier handelt es sich also um eine allgemeine Gewebsschädigung durch Austrocknung. Bessau leitet neuerdings die toxischen Erscheinungen von der Exsiccation des Zentralnervensystems ab. Nun sind die infolge der Durchfälle durch den Darm und infolge des Erbrechens aus dem Magen abgegebenen Wassermengen bei der gleichzeitigen Verminderung der Harnausscheidung nicht wesentlich größer als in der Norm [L. F. Meyer[9])]. Die abnorme Wasserabgabe erfolgt also in diesen Fällen durch die gesteigerte Perspiratio insensibilis. Dem entspricht auch, daß man Fälle mit nur geringen Durchfällen und mit trotzdem schwersten Austrocknungserscheinungen, wie etwa bei der Cholera sicca beobachten kann. Ist die Ursache der Allgemeinvergiftung die pathologische Wasserausschwemmung, so bleibt die Frage offen, welche Faktoren diese verursachen. In Analogie mit anderen Vergiftungsbildern erscheint es wahrscheinlicher, daß die Toxikose die Ursache der Exsiccose ist. Für die Entstehung der Toxikose sind aber in erster Linie die abnormen Vorgänge im Magendarmchemismus und zum anderen die Störungen im intermediären Stoffwechsel in Sonderheit die Insuffizienz der Leberfunktionen verantwortlich zu machen.

Die Behandlung der alimentären Intoxikation ist eine diätetische, wennschon bei der bedrohlichen Lage Arzneimittel, namentlich die Analeptica, nicht entbehrt werden können. Der Hauptgesichtspunkt dabei ist die Beseitigung des Vergiftungszustandes unter Zufuhr nicht leicht vergärbarer Mischungen.

[1]) Krasemann: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 97. 1922.
[2]) Yllpö: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 14. 1916.
[3]) Meyer, L. F.: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 65. 1917.
[4]) Tobler: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 73. 1911.
[5]) Jundell: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 18. 1913.
[6]) Reiss: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 10. 1913.
[7]) Lust: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 73. 1911.
[8]) Rominger: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 76. 1920.
[9]) Meyer, F. L.: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 65. 1907.

Die Erfahrung lehrt, daß die vollständige Nahrungsentziehung am sichersten die Entgiftung herbeiführt. Während nun das gesunde Kind bis zu 2 Tagen dauernden Hunger ohne besondere Schädigung verträgt, bedeutet er für den ernährungsgestörten Säugling eine ernste Maßnahme, die auf das Sorgfältigste bemessen werden muß. Wie die oben mitgeteilten Stoffwechselversuche bei hungernden Kindern zeigen, werden die Gefahren durch reichliche Flüssigkeitszufuhr herabgemindert. Die leichten akuten Dyspepsien nach Überfütterung ohne toxische Symptome heilen nach kurzer Nahrungspause unter einer Einschränkung der Gesamtnahrungsmenge und Herabsetzung des Zuckers gewöhnlich schnell ab. Bei alimentären Toxikosen erfordert die Wiederherstellung eines normalen Ernährungsablaufes meist mehrere Wochen. Dieses sog. „Reparationsstadium" macht eine tägliche Anpassung der Nahrung an die Verdauungsleistung notwendig und stellt eine der schwierigsten diätetischen Aufgaben dar. Wenn auch die abnormen Vorgänge im Magendarmkanal unter Verabreichung einer gärungswidrigen, sorgfältig ausgewählten Heilnahrung meist bald abklingen, so besteht doch noch längere Zeit eine Überempfindlichkeit gegen das geringste Nahrungsübermaß, und außerdem eine Widerstandslosigkeit gegen banale Infekte.

Neben einer Einschränkung des Zuckers muß bei den schweren akuten Störungen mit gesunkener Toleranz auch das Fett herabgesetzt werden. Als Kohlenhydrate werden Schleim- und Mehlabkochungen mit Zusatz von schwer vergärbaren Maltose-Dextrinmischungen gereicht und gleichzeitig wird der Eiweißgehalt erhöht, um der Fäulnis über die Gärung die Oberhand zu verschaffen.

Die über längere Zeit fortgesetzte Überfütterung mit kohlenhydratreichen Mischungen führt, insofern dabei nicht gleichzeitig ein Überangebot an Mineralien, Eiweiß, Fett oder Vitaminen vorliegt, zu chronischen Schädigungen, die auf der hydropigenen Wirkung der Kohlenhydrate beruhen.

Die Folge einer solchen Ernährungsweise ist eine abnorme Wasserretention, die sich zunächst in steilem Gewichtsanstieg ausdrückt. Der Beweis, daß es sich um pathologische, nämlich lockere Wasserbindung handelt, liefern die nach geringfügigen Störungen, nämlich parenteralen Infekten eintretenden Gewichtsstürze. Daß es gerade oft Infekte sind, die den Zustand der abnormen Wasserretention entschleiern, beruht darauf, daß die Kohlenhydratmast die Immunität herabsetzt. Für den Grad der Schädigung ist einerseits die Art der im Übermaß gereichten Kohlenhydrate maßgebend und andererseits das Verhältnis des Fettes zum Kohlenhydrat. In einer nichtinsuffizienten, kohlenhydratreichen Nahrung besitzt das Fett hinsichtlich der Wasserbindung eine in gewissem Grade antagonistische Wirkung. Die klinische Beobachtung zeigt, daß eine bestimmte Gruppe von Säuglingen besonders leicht bei kohlenhydratreichen Nahrungen pathologische Wasserretentionen aufweisen. Diese Bereitschaft gilt, wie schon erwähnt, als Zeichen der sog. „hydropischen Konstitution".

Überfütterungen mit Fett können, wie wir es bei den Kohlenhydraten gesehen haben, akute wie auch chronische Ernährungsstörungen hervorrufen. Die bei kurzdauernder, unter Umständen sogar einmaliger Fettüberdosierung sich entwickelnde durchfällige Störung wird auf die Wirkung der im Magen und Darm durch die Bakterientätigkeit entstehenden niederen Fettsäuren zurückgeführt. Der gesunde Organismus schützt sich bei Fettüberangebot durch eine vermehrte Fettausscheidung im Kot. Für die eintretende Schädigung ist das Verhältnis in dem das Fett zu den übrigen Milchbestandteilen bei der in Frage kommenden Nahrung steht, von größter Wichtigkeit. In der fettreichen Frauenmilch verhält sich das Fett zum Zucker wie 1 : 1,7. Dies gilt als die physiologische optimale Korrelation. Wird eine absolut zu große Fettmenge bei sehr wenig Kohlen-

hydrat gereicht, so kann eine unvollständige Fettverbrennung die Folge sein, wenn nicht das Fett in der Hauptsache unangegriffen den Darmkanal passiert. Ob das möglich ist, hängt von dem Ablauf des Darmchemismus ab. Jedes Überwiegen von Gärungsvorgängen wird die Fettsäurespaltung fördern; aus demselben Grunde ist die Fettüberfütterung bei gleichzeitiger Zuckerüberfütterung besonders gefährlich. Wird, wie es in der Buttermehlnahrung von Czerny und Kleinschmidt[1]) geschieht, Butter und Mehl zusammen geröstet, so wird eine solche verhältnismäßig sehr fettreiche Nahrung mit einem Kohlenhydratgehalt vertragen, wie er in anderer Form, z. B. als Sahne und Zucker, zu schwersten Störungen führen würde. Neben der Korrelation der Nährstoffe spielt aber bei der akuten Fettschädigung die konstitutionelle Überempfindlichkeit eine wichtige Rolle. Sie äußert sich in der Hauptsache nur dem Kuhmilchfett gegenüber, während dieselben Kinder die fettreiche Frauenmilch oft anstandslos vertragen [Niemann[2])].

Lange dauernde Überfütterung mit Fett kommt praktisch nur mit Nahrungsgemischen, die verhältnismäßig eiweißreich sind, in Betracht. Als Zeichen einer abnormen Fettverarbeitung treten Fettseifenstühle auf, die regelmäßige Gewichtszunahme bleibt aus, und bei gleichzeitigem relativem Kohlenhydratmangel entwickelt sich die unter dem Milchnährschaden geschilderte schwere Ernährungsstörung.

Der *Überfütterung mit Eiweiß* wurde unter dem Einfluß der Lehre Biederts von der Schwerverdaulichkeit des Kuhmilchcaseins lange Zeit in der Kinderheilkunde große Bedeutung zugemessen. Nachdem durch eingehende Untersuchungen die Biedertschen „Caseinbröckel" als Kalkseifen erkannt wurden und damit die wichtigste Stütze seiner Auffassung fiel, wurde durch Czerny-Keller, Finkelstein und L. F. Meyer der Nachweis geführt, daß von einer spezifischen Eiweißschädigung in der Pathogenese der Ernährungsstörungen nicht die Rede sein kann. Czerny und Keller ebenso wie Finkelstein weisen darauf hin, daß Eiweiß praktisch nie als solches allein, sondern immer nur in Form von Kuhmilch in zu großer Menge verabreicht wird. Damit fällt das Problem der Eiweißüberernährung mit dem der Kuhmilchüberfütterung zusammen (s. diese). Der Milchnährschaden ist aber kein Eiweißnährschaden, was am eindeutigsten aus den Behandlungserfolgen dieser Störung eben mit eiweißreichen Nahrungen, nämlich einerseits der Buttermilch, und andererseits der Finkelsteinschen Eiweißmilch hervorgeht. Neuere Stoffwechseluntersuchungen von Howland und Stolte[3]) ergaben, daß chemisch reines Casein bei Verteilung in Frauenmilch restlos resorbiert wird. Das untersuchte Brustkind verarbeitete eine Zulage von Casein, die den Stickstoffgehalt der Nahrung reichlich verdoppelte, ohne weiteres. Es erfuhr einen steilen Gewichtsanstieg unter Anbau von Eiweiß, Kalium, Natrium, Chlor und Wasser. Gleichzeitig hatte die vermehrte Bildung anorganischer Säuren einen erheblichen Rückgang der Kalkretention zur Folge (s. intermediären Stoffwechsel).

Trotzdem wurde neuerdings von Feer[4]) und von Benjamin die Möglichkeit einer Schädigung namentlich im intermediären Stoffwechsel durch zu hohes Eiweißangebot in Erwägung gezogen. Auf Grund von Stoffwechselversuchen bei lange dauernder Eiweißüberernährung von ernährungsgestörten Kindern ergaben N-Retentionen bis zu 20 Tagen, während der gesunde Säugling den im Übermaß angebotenen Stickstoff nicht oder nur in geringem Ausmaß zum Ansatz

[1]) Czerny u. Kleinschmidt: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 87. 1918.
[2]) Niemann: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 79. 1914.
[3]) Howland u. Stolte: Jahrb. f. Kinderheilk. 1918.
[4]) Feer: Med. Klinik 1909.

verwendet. Dabei wird vielleicht vom wachsenden Organismus Eiweiß in die vorhandenen — pathologisch erhöhten — Wasservorräte eingebaut, ohne daß das Körpergewicht nennenswerte Zunahmen aufweist. Unter einer länger dauernden Eiweißüberfütterung solcher Kinder muß es nach Benjamins Feststellungen zu einer Änderung der chemischen Zusammensetzung des Säuglingskörpers kommen. Das von Benjamin beschriebene Krankheitsbild des „Eiweißnährschadens" ist eine in Atrophie übergehende Dystrophie, die häufig als Folge eines Milchnährschadens entstehen soll. Wenn man auch zugeben muß, daß bei lange Zeit dauernder N-Retention ohne Gedeihen die postulierte Umänderung des Gesamtorganismus eintreten kann, so sind die bisherigen Versuche doch noch zu kurzfristig, um nicht doch noch andere Deutungen zuzulassen, und sie sind uns den Nachweis des tatsächlichen chemischen Umbaues schuldig geblieben. Es kommt allerdings vor, daß viele chronisch ernährungsgestörte Säuglinge bei längerer Zeit durchgeführter eiweißreicher Ernährung eine blaßgraue Hautfarbe aufweisen und kein normales Fettpolster entwickeln [Bessau[1])]. Es ließ sich nun aber zeigen, daß Nichtgedeihen und Gewichtsstillstände durch weitere Eiweißanreicherung der Nahrung in der Mehrzahl der Fälle zu beheben ist, was gegen die generelle Annahme eines Eiweißnährschadens spricht [Nassau[2])]. Mit Recht weist Finkelstein darauf hin, daß nach den neueren Erfahrungen mit konzentrierten Nahrungen die Annahme jedenfalls, daß die unter der gewöhnlichen Ernährungsweise mit verdünnter Kuhmilch sich entwickelnden dyspeptischen Zustände nicht als „Eiweißnährschäden" aufgefaßt werden können. Hier handelt es sich meist um Unterernährung infolge Nichtberücksichtigung des hohen Nahrungsbedarfs älterer, untergewichtiger Säuglinge, namentlich um ungenügende Kohlenhydratbeigabe oder auch um Infekte (Finkelstein), also Bilder, die man unter den Begriff des Hospitalismus zusammengefaßt hat. Nur für einen geringeren Teil treffen diese Voraussetzungen nicht zu. Hier führt die Herabsetzung des Eiweißgehaltes der Nahrung, also praktisch die höhere Milchverdünnung, bei derselben Zuckerkonzentration, zu Gedeihen. Unter diesen besonderen Umständen bleibt die Frage eines Eiweißfäulnisschadens [Bessau (l. c.)], für den allerdings exakte Unterlagen noch fehlen, zu erörtern.

3. Ernährungsstörungen bei unvollständiger Nahrung.

Abderhalden: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1919. — Aron: Prakt. Ergebn. d. inn. Med. 1922. — Bloch: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 89. 1919. — Bunge: Zeitschr. f. physikal. Chem. Bd. 34. — Eckstein: Klin. Wochenschr. Jg. 3, Nr. 1. 1924. — Frank, Goldschmidt u. Freise: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 13. 1915. — Glanzmann: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 84. 1916. — Grafe: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 113, S. 1. 1913. — v. Hösslin: Arch. f. Hyg. Bd. 88, S. 149. 1919. — Rietschel: Pfaundler-Schlossmanns Handb., 3. Aufl., Bd. I. 1923.

Wie aus dem bisher Ausgeführten hervorgeht, ist ein Gedeihen des jungen Kindes weit mehr, als das beim Erwachsenen der Fall ist, von der richtigen Zusammensetzung seiner Nahrung abhängig. Überangebote einzelner Nährstoffe werden, insofern die übrigen daneben in genügender Menge gereicht werden, dann zu Ernährungsstörungen führen, wenn die individuelle Empfindlichkeit gegenüber alimentärer Belastung besonders groß oder die normale Verdauungsleistung aus irgendeinem Grunde besonders klein ist, und schließlich auch dann, wenn eine praktisch selten vorkommende grobe, einseitige Überfütterung durchgeführt wird. Anders liegen die Verhältnisse bei unvollständiger Nahrung. Fehlt einer der lebenswichtigen Nahrungsbestandteile in der Nahrungsmischung, so

[1]) Bessau: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 92. 1920.
[2]) Nassau: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 26. 1920.

tritt nach einiger Zeit unabhängig von der Größe der Verdauungsleistung, unter allen Umständen eine schwere Ernährungsstörung ein, die anfänglich unter dem Bilde der Dystrophie, später der Atrophie, in Sonderheit der „Dekomposition", verläuft. Es handelt sich bei diesen „Fehlnährschäden", wie man sie genannt hat, um eine qualitative Unterernährung, also um besondere Hungerwirkungen.

Neuerdings hat man auch die Milchdystrophie zu dieser Gruppe der Ernährungsstörungen gerechnet. Hier ist aber die qualitative Unterernährung mit

Abb. 278. Dystropher Säugling (8 Monate).

Kohlenhydraten eine relative, in bezug auf die übrigen Milchbestandteile nicht absolute und ihre Entstehung keine gesetzmäßige. Der Fütterungsfehler besteht beim Milchnährschaden in einem Überangebot von Milch, die an sich eine vollständige Nahrung darstellt, so daß es folgerichtig erscheint, ihn wie bisher üblich, zu den Ernährungsstörungen bei zu reichlichem Nahrungsangebot zu zählen.

An erster Stelle ist von den Ernährungsstörungen bei unvollständiger Nahrung der von Czerny und Keller beschriebene „Mehlnährschaden" zu erörtern.

Abb. 279. Dekomposition bei einem 7 Monate alten Säugling.

Während ein Übermaß von Zucker vorwiegend zu akuten Störungen führt, verursacht eine über mehrere Wochen fortgesetzte einseitige Ernährung mit Mehl eine schwere Form der Pädatrophie, die Dekomposition. Mehlsuppenernährung, mit Zugabe von wenig oder gar keiner Kuhmilch, ist vielfach landesüblich, oder aber, sie wird aus Angst vor Durchfällen bei Kindern, die eine akute Verdauungsstörung erlitten haben, mißbräuchlich lange Zeit durchgeführt.

In der Entstehung dieser schweren Ernährungsstörung sind zwei Vorgänge wesentlich, nämlich erstens die abnorme Wassereinlagerung und zweitens die Inanition.

Was oben von dem Einfluß kohlenhydratreicher Nahrungsmischungen im allgemeinen auf den Wassergehalt des wachsenden Organismus gesagt wurde, gilt im besonderen von der Mehlsuppenkost. Die damit aufgezogenen Säuglinge nehmen anfänglich stark an Gewicht zu. Eine von Steinitz und Weigert angestellte Analyse eines solchen Mehlkindes zeigt, daß der Wassergehalt abnorm hoch ist, und die sog. hydropischen Formen lassen ohne weiteres die abnorme Wassereinlagerung, manchmal sogar in Gestalt von Ödemen, erkennen. Neben dieser hydropischen Form kommt auch eine atrophische von vornherein vor, bei der eine vermehrte Muskelspannung beobachtet wird, wie sie als Ausdruck großer Wasserverluste auch bei anderen schweren Ernährungsstörungen und bei jungen Kindern auftritt. Auch die anfänglich blühend aussehenden pastösen Mehlkinder erleiden leicht erhebliche Gewichtsstürze oder Wasserverluste, die erkennen lassen, wie labil die Wasserverbindung solcher Säuglinge ist. Mit der Abwegigkeit im Wasserhaushalt wird die Neigung zu Infekten in Zusammenhang gebracht. Charakteristisch ist die Entwicklung einer Keratomalacie in den schweren Fällen. Aus der Tatsache, daß bei Mangel an A-Vitamin im Tierexperiment ebenfalls eine Keratomalacie auftritt [Bloch[1])], hat man vielfach den Schluß gezogen, daß auch beim Mehlnährschaden ein Vitaminmangel im Spiele ist.

Abb. 280. *Atrophie* bei einem 3 Monate alten Säugling.

Wenn das auch bei diesem oder jenem Falle einmal vorkommen mag, so ist doch die generelle Schlußfolgerung in dieser Weise nicht berechtigt. Die Keratomalacie ist wahrscheinlich in beiden Fällen nichts anderes als der Ausdruck der besonderen Schwere der vorliegenden Ernährungsstörung. Jedenfalls sieht man sie auch in den Endstadien von sicher nicht auf Vitaminmangel beruhenden andersartigen Ernährungsstörungen (s. Vitamine, S. 1393).

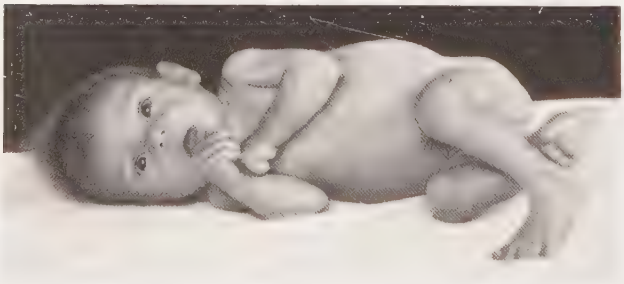


Abb. 281. Dasselbe Kind nach zweimonatiger Behandlung.

Neben den Störungen des Wasserhaushaltes wird dem Mangel an Eiweiß, Fett und Mineralien eine wichtige Rolle zugeteilt. Wie die Untersuchungen bei Menschen und Tieren (Grafe, v. Hoesslin u. a.) lehren, ist die Stoffwechselbilanz bei einseitiger Kohlenhydratüberfütterung von der gleichwertigen Zufuhr N-haltiger Nährstoffe abhängig. Das Eiweißminimum wird bei der mit wenig Milchzugabe durchgeführten Mehlsuppendiät meist nicht unterschritten. Dafür sprechen auch die anfänglichen Gewichtszunahmen, die bei absolutem Eiweißhunger ausbleiben. Der Fetthunger

[1]) Bloch: Monatsschr. f. Kinderheilk. 1923.

bei der einseitigen Mehlkost ist aus zweierlei Gründen als pathogenetischer Faktor von Bedeutung. Einmal müssen wir unter Berücksichtigung des hohen Fettgehaltes der natürlichen Nahrung dem Fett eine spezifische Wirkung auf den Säuglingsorganismus, namentlich auf seine Immunität zuerkennen, die sich ja beim Mehldystrophiker als besonders gering erweist. Zum anderen ist es nicht ohne weiteres möglich, isodyname Mengen von Kohlenhydraten als Ersatz des Fettes einem jungen Kinde beizubringen, ohne die Nahrungsvolumina außerordentlich zu vergrößern. Es wird deshalb meist bei der Mehlsuppendiät tatsächlich kalorisch unterernährt.

Abb. 282. *Dekomposition* bei einem 8 Wochen alten Säugling.

Von größter Wichtigkeit ist bei der Entstehung des Mehlnährschadens zweifellos der Salzhunger. Keller hat das Bestehen eines hochgradigen Chlorhungers nachgewiesen. Hand in Hand damit geht eine Verminderung der Salzsäureproduktion im Magen, deren Folge eine hartnäckige Inappetenz ist (Czerny-

Abb. 283. Dasselbe Kind im Alter von $4^1/_2$ Monaten.

Keller, Salge, Reiss). Die Befunde von Salge und Lederer über relativen Wasserreichtum und Salzmangel im Blut ebenso wie die wenigen vorliegenden Stoffwechselversuche bei Mehldystrophikern sprechen dafür, daß erhebliche Mineralverluste auftreten können.

Wenn allerdings von manchen Autoren eine „Demineralisation des Organismus“ als der wesentlichste pathologische Vorgang bei der Mehldekomposition und der bei Paedatrophie ganz allgemein angenommen wird, so ist dieser Annahme folgendes entgegen zu halten. Mineralverluste treten bei allen akuten Gewichtsabnahmen alias Wasserausschwemmungen auf, also ganz besonders bei den akuten Ernährungsstörungen. Tobler fand bei Kindern, die infolge ali-

mentärer Toxikosen erhebliche Gewichtsstürze erlitten hatten, den Gesamtaschengehalt auf $^1/_3$—$^1/_5$ der Norm herabgesetzt. Mit jeder sehr erheblichen Wasserausschwemmung scheint ein Salzverlust verbunden zu sein. Umgekehrt ergaben die Leichenanalysen von Sommerfeld, Weigert und Steinitz, daß auch bei schweren chronischen Ernährungsstörungen die relative chemische Zusammensetzung des Körpers, insbesondere auch der Mineralbestand, erhalten blieb. Auf die Kritik, die wichtige Kritik der Leichenbefunde, kann hier nicht eingegangen werden. Abweichungen von der Norm wurden nur dort, wo unmittelbar dem Tode erhebliche Gewichtseinbußen vorangegangen waren, gefunden. Eine erhebliche Verminderung des Mineralbestandes des Organismus ist nach unseren heutigen Vorstellungen

Abb. 284. Aushängen des gesunden Kindes.

Abb. 285. Aushängen des Säuglings im hypertonischen Stadium des Mehlnährschadens.

Abb. 286. Mehlnährschaden (5 Monate alter Säugling). Atrophische Form.

jedenfalls nicht mit dem Leben vereinbar. Nach allem steht beim Mehlnährschaden der Hunger im Mittelpunkt der krankmachenden Einflüsse. Das Vorliegen eines Inanitionszustandes wird durch die hydropigenen Wirkungen der kohlenhydratreichen Kost lange Zeit verschleiert, bis die vielleicht infolge des Salzmangels

(Chlor) ausgelösten Gewichtsstillstände und Gewichtsstürze die schwere Ernährungsstörung erkennen lassen.

Die Behandlung des Mehlnährschadens muß folgerichtig darin bestehen, die fehlenden Nahrungsbestandteile Eiweiß, Fett und Salze in die Nahrung aufzunehmen. Erschwert wird diese an sich selbstverständliche diätetische Aufgabe durch die bis zur Unernährbarkeit oft herabgesunkene Nahrungsverträglichkeit. Oft muß anfänglich eine schnelle Umstellung mit Verminderung der Kohlenhydrate wegen der bedrohlichen Gewichtsstürze sorgfältig vermieden werden, und die Kontrastnahrung kann nur ganz allmählich eingeführt werden. Leider wird der therapeutische Erfolg infolge der gesunkenen Immunität häufig durch das Dazwischentreten von Infekten vereitelt.

Eine zweite Gruppe von wohlcharakterisierten Ernährungsstörungen bei unvollständiger Nahrung stellen die *echten Avitaminosen*[1]) dar. Als solche sind im Kindesalter aufzufassen: der *Skorbut* oder die Möller-Barlowsche *Krankheit*, die *Beriberi*, die *Pellagra* und möglicherweise eine von Bloch als *Dystrophia adipogenetica* bezeichnete Krankheitsform, die wir hier, wennschon nur die erstgenannte Avitaminose größere praktische Bedeutung hat, im Zusammenhang zu erörtern haben.

Der Skorbut (Möller-Barlow*sche Krankheit*) zeigt enge Verwandtschaft mit dem Skorbut des Erwachsenen, wenngleich er im frühen Kindesalter durch die Besonderheit der Organdisposition zum Teil unter anderen Krankheitserscheinungen verläuft. Da seinen Manifestationen eine längere Latenz vorausgeht, so sind bisher keine Fälle vor Beendigung des 5. Lebensmonates beobachtet. Als Prodromale gehen fast stets Ernährungsstörungen voraus, desgleichen wechselnde Temperaturerhöhungen, die häufig Beziehungen zu Blutungen an Haut und Schleimhäuten zeigen. Daneben findet sich nicht selten als einziges pathognomonisches Symptom eine Haematurie, die nach Zulage von Zitronensaft rasch wieder verschwindet. Wir möchten aber auch hier betonen, daß durchaus nicht jede Beimengung von Erythrocyten zum Urin im Säuglingsalter als ein Skorbut aufgefaßt werden darf, da man auch sonst bei der Neigung des Säuglings zu Nephropathien oft Gelegenheit hat (z. B. bei Infekten), derartige, auch ohne weitere Therapie rasch vorübergehende kleinste Blutungen zu beobachten. Bei der *manifesten* Blutungsbereitschaft findet man Blutungen auf der äußeren Haut (fast stets symmetrisch), ferner an der Mundschleimhaut, am oberen Orbitaldach (die sogar zu Exophtalmus führen können), und vor allem an dem Skelettsystem (Röhrenknochen und Knorpel-Knochengrenze der Rippen). Einer Zusammenstellung von Reyher[2]) entnehmen wir:

Kinder bis zu $2^1/_2$ Jahren		Erwachsene 94 Deutsche	110 Türken
Knochensystem	93,3%	Zahnfleisch 94	97
Harnwege	60,0%	Muskulatur 85	75
Zahnfleisch	43,3%	Subcutanes Gewebe 76	66
Haut	43,3%	Haut 65	50
Augenlider	36,6%	Gelenke 25	16
Darmschleimhaut	13,3%	Periost 18	5
Gaumenschleimhaut	3,3%		
Zungenrand	3,3%		
Nasenschleimhaut	3,3%		

Daraus geht klar hervor, daß im Säuglingsalter die Blutungen der Haut und Schleimhäute gegenüber dem Skelettsystem erheblich in den Hintergrund treten.

[1]) Literatur s. Funck: Vitamine. 3. Aufl. München: J. F. Bergmann 1924.

[2]) Reyher: In Klaus-Brugschs Pathol. u. Therapie inn. Krankh. Bd. 9, 1, 1. Berlin u. Wien. Urban u. Schwarzenberg.

während beim Erwachsenen die Blutungen in der Muskulatur durch die stärkere Inanspruchnahme dieses Organsystems erklärt sind. Bei den Zahnfleischblutungen ist zu erwähnen, daß auch beim Erwachsenen nur solche Teile befallen sind, unter denen Zähne oder Wurzeln sitzen. Zahnlosigkeit oder Lücken schützen vor Mundskorbut. So ist es auch zu verstehen, daß die Ecchymosen und Blutungen in das Zahnfleisch bei Kindern vom Grad der Dentition abhängt, worauf besonders Heubner hingewiesen hat. An sonstigen typischen Erscheinungen ist noch zu erwähnen die Appetitlosigkeit, Verminderung der Immunität und Wachstumshemmung, wie sie ja im Tierversuch bei den meisten Mangelkrankheiten nachzuweisen sind, die Knochenmarksveränderungen (Fasermark), die einerseits die Anämie, andererseits die Knochenbrüchigkeit erklären, sowie besonders die vermehrte Durchlässigkeit der Capillaren, die so stark sein kann, daß man von einer „Angiomalacie" spricht. Für die Knochenveränderung ist charakteristisch die ungenügende Bildung von Knochengrundsubstanz bei ungestörter Knochenresorption, die zu „Trümmerfeldzonen", Infraktionen in der Nähe der Epiphysen und Epiphysenlösungen führt, und die großen Blutergüsse, die sich subperiostal besonders lokalisieren, und die abnorme Schmerzempfindlichkeit der Kinder auf Berührung erklären. Puls und Atmung sind beschleunigt, das Herz ist meist nach rechts dilatiert. Nach Abels ist die hämorrhagische Diathese bedingt durch toxisch infektiöse Reize, wofür auch die fast stets vorhergehenden Infektionen sprechen.

Auch bei dem Skorbut spielt die Konstitution eine wichtige Rolle, so sind z. B. von Wieland und von v. Starck je Zwillinge beschrieben, von denen nur einer trotz gleicher Ernährung an Skorbut erkrankte. In derselben Weise ist auch eine Beobachtung Finkelsteins zu deuten, der in einer Familie zweimal Skorbut beobachtete, obwohl das zweitemal prophylaktisch, allerdings offenbar ungenügend, Vitamine gegeben wurden.

Für die *Entstehung* des Säuglingsskorbutes kommt der einseitige Genuß „denaturierter" Milch in Betracht.

Stoffwechselversuche bei Barlowscher Krankheit sind bisher nur von Lust und Klocmann[1]) vorgenommen worden. Sie kamen zu folgenden bemerkenswerten Befunden:

Im akuten Stadium besteht ein normaler N-Stoffwechsel, ferner gegen jedes Erwarten eine gesteigerte Kalk- und Phosphorretention sowie ein normaler Cl-Ansatz. Auch die Gesamtaschenbilanz zeigt einen normalen, sogar erhöhten Ansatz. Im Reparationsstadium bleibt die N-Bilanz positiv, „die Gesamtasche aber, auch die einzelnen untersuchten Salze, werden nicht nur nicht mehr retiniert, sondern in hohen Mengen zur Ausscheidung gebracht, gleichsam als wolle sich der Körper eines Depots überflüssigen Materials entledigen, zu dessen Eliminierung er während des Höhenstadiums der Krankheit nicht die Fähigkeit hatte." Infolgedessen werden sämtliche Bilanzen negativ. Die Ausscheidung erfolgt auf verschiedenen Wegen, die Cl-Ausscheidung über die Nieren, P und Ca im Kot. Die negative Cl-Bilanz, für die eine Störung im Skelettsystem nicht verantwortlich gemacht werden kann, wird erklärt durch die vermehrte Ca-Ausscheidung, die als primäre Phosphorsäureverbindung sowie als Calciumchlorid ausgeschieden wird. In einer weiteren Stoffwechselperiode, während der der Patient klinisch geheilt war, zeigte sich zwar eine Besserung der Aschenbilanz, die aber immer noch unterhalb der Norm blieb. Auch hier war die N-Bilanz eine positive.

Im Zusammenhang damit sind noch die wenigen *Organanalysen* bei Barlowscher Krankheit zu erwähnen, die bei einem Kinde mit akuten Erscheinungen

[1]) Lust u. Klocmann: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 75. 1912.

von Bahrdt und Edelstein[1]) ausgeführt wurden. Dabei zeigte sich eine außerordentliche Verarmung der Knochen an Trockensubstanzen, die etwa auf die Hälfte der Norm reduziert waren, sowie eine entsprechende Erhöhung des Wassergehaltes, aber keine Verminderung des Fettgehaltes. Die Kalkwerte betrugen $^1/_5$—$^1/_3$ der Norm, die P-Werte $^1/_5$—$^1/_4$. Es bestand weder eine einseitige P- oder Ca-Verminderung, noch eine Verschiebung des Verhältnisses von Ca zu P. K und Na waren im Knochen vermehrt, woraus sich wieder Beziehungen zum Wasserreichtum herleiten lassen. Die Analyse der inneren Organe und des Blutes ergaben nur eine Kalkverarmung der Muskulatur, dagegen keine sonstige Aschenverminderung, was in gewissem Gegensatz zu den eben erwähnten Stoffwechseluntersuchungen am Lebenden steht, nach denen man ja gerade eine Anreicherung erwarten mußte. Der Wert dieser Untersuchungen wird aber dadurch nicht eingeschränkt, da wir ja beim Leichenmaterial und dazu noch bei einem einzigen Fall nur ein Augenblicksbild des veränderten Stoffwechsels zu beobachten Gelegenheit haben.

Nach der tierexperimentellen Klärung des Skorbuts am Meerschweinchen (Holst und Fröhlich) konnten unabhängig voneinander Freise[2]) und Freudenberg[3]) die gute Wirkung alkoholischer Mohrrübenextrakte zeigen und damit als erste den Nachweis beim Kinde erbringen, daß es sich bei der Barlowschen Krankheit um eine Mangelkrankheit handelt.

Es soll nun noch auf eine abortive Form des kindlichen Skorbuts hingewiesen werden, die besonders L. F. Meyer und Nassau[4]) beschrieben haben. Es handelt sich um flohstichartige, stecknadelkopf- bis linsengroße Blutpunkte, die bei kleinen Kindern stets nur oberflächlich und meist symmetrisch auftreten. Bei einer Anzahl von Kindern zeigen sich auch Schleimhautblutungen. Die Blutungen beginnen meist im Gesicht und schreiten dann schubweise nach unten über Rumpf und Gliedmaßen fort. Die Blutbeschaffenheit ist stets normal, dagegen läßt sich in allen Fällen eine vasculäre Insuffizienz nachweisen. Die Blutungen sind regelmäßig Begleiterscheinungen fieberhafter Infekte, und treten hauptsächlich bei Kindern mit minderwertiger Konstitution auf. Wir selbst haben bisher derartige Blutungen bei Säuglingen, die *nur* durch einen Vitaminmangel hätten erklärt werden müssen, nicht beobachten können. Von Meyer-Nassau wird darauf hingewiesen, daß diese Blutungsbereitschaft gelegentlich auch ohne besondere Zufuhr von Vitaminen wieder verschwindet. Immerhin ist die Anschauung nicht ohne weiteres abzulehnen, daß es sich dabei um eine lokal bedingte, in erster Linie durch mangelhafte Milch ausgelöste Avitaminose im Sinne eines abortiven Skorbuts handelt, und zwar um so mehr, als nach systematischer Zulage von Vitaminen (B- und C-Vitamin) derartige Fälle von den Verfassern nur noch selten beobachtet wurden. L. F. Meyer nimmt eine nutritive Schädigung der Kittsubstanz der Gefäße an, wobei im Sinne Abels eine angiotrope Wirkung des Infektes vorhanden ist. Finkelstein deutet die Beziehung zum Skorbut mehr nach der Richtung hin, daß der Infekt einen vermehrten Verbrauch von antiskorbutischen Stoffen bedingt.

Die Beriberi (= *Kakke*) ist ebenfalls eine sichere Mangelkrankheit (B-Vitamin). Klinische Angaben über die Säuglingsberiberi sind nur in spärlichem Umfang vorhanden (Miura, ferner Zusammenstellung bei Funk). Sie zeichnet sich dadurch aus, daß sie *nur* durch die Milch beriberikranker Mütter erzeugt wird. Ihre

[1]) Bahrdt u. Eedelstein: Zeitschr. f. Kinderheil. Bd. 9. 1913.
[2]) Freise: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 12. 1914.
[3]) Freudenberg: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 13. 1916.
[4]) F. L. Meyer u. Nassau: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 25. 1923; Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 94, 1921.

Symptome sind: Erbrechen, Puls- und Atembeschleunigung, Cyanose, Ödem, Herzvergrößerung. Bei Umstellung auf andere Milch – und das ist charakteristisch – tritt auch in schweren Fällen eine rasche Besserung ein (nach 1–4 Tagen). Gelegentlich wird bei Säuglingen, deren Mutter nur leicht erkrankt ist, eine schwere Beriberi beobachtet, umgekehrt sind auch Fälle beschrieben, bei denen der Säugling frei blieb trotz Erkrankung der Mutter. Dies läßt sich offenbar so erklären, daß unter Umständen die Brustdrüse bis zur Erschöpfung der Mutter an Vitamin B diese Stoffe in die Milch produziert, oder aber, wie uns dies auch im Tierversuch (s. Rachitis) bekannt ist, schon früh an Vitaminen erschöpft ist. Stoffwechselversuche bei beriberikranken Säuglingen sind uns bisher nicht bekannt, wie überhaupt die Klinik der Säuglingsberiberi noch vielfach der Aufklärung bedarf.

Neuerdings äußert Reyher[1]) die Ansicht, daß die Spasmophilie ebenfalls wie die Beriberi auf einen chronischen Mangel an B-Vitamin zurückzuführen sei, für die er den Begriff des „spasmogenen Nährschadens" einführen will. Nach unserer Meinung ist es nicht möglich, aus dem vielfältigen und wesentlich anders verlaufenden Symptomenkomplex der Erwachsenenberiberi Rückschlüsse auf das doch in vieler Hinsicht geklärte Gebiet der Spasmophilie[2]) zu ziehen, um so mehr, als bei der Erwachsenenberiberi die verschiedenartigsten, zum Teil einander entgegengesetzten Symptome auftreten, so z. B., Herabsetzung der Erregbarkeit von Nerven und Muskeln, selbst Lähmungen. Außerdem, und dies spricht nach unserer Meinung vor allem gegen die Ansicht Reyhers, ist es, wenigstens uns, bisher noch nicht gelungen, die akute Spasmophilie durch Zufuhr von B-Vitamin in wenigen Tagen, wie es bei der schweren Säuglingsberiberi der Fall ist, zu heilen. Umgekehrt gelingt es nicht, nach Erfahrung japanischer Kinderärzte, beriberikranke Säuglinge etwa durch Bestrahlung mit Höhensonne und den sonstigen für die Spasmophilie üblichen Medikationen zu beeinflussen. Die Beziehungen zwischen Säuglingsberiberi und Spasmophilie erscheinen uns im Gegensatz zu Reyher doch nur als sehr äußerliche und haben mit der Ätiologie der beiden Krankheiten nichts zu tun.

Eine weitere sichere Mangelkrankheit ist die *Pellagra*, die durch den Genuß von mangelhaftem Mais entsteht und die sich durch ein spezifisches Erythem der Haut, Stomatitis, Gastroenteritis und schwere degenerative Veränderungen des Zentralnervensystems auszeichnet. Die Erkrankung im Säuglingsalter ist nach Funk außerordentlich selten. Bei einem 6 Wochen alten, eben von einer pellagraerkrankten Mutter abgestillten Kinde traten unter künstlicher Ernährung Pellagrasymptome auf. Über den Stoffwechsel pellagrakranker Säuglinge sind uns keine Angaben bekannt. Nicht uninteressant ist es, daß Kinder pellagrakranker Eltern häufig Zwergwuchs, geistige Schwäche und andere degenerative Symptome aufweisen.

Die Keratomalacie oder Xerosis conjunctivae infantum. Von Mori wurde schon 1896 dieses Leiden beschrieben, das in Japan während der sog. „Diarrhoemonate Juli—September" fast epidemisch auftritt, gelegentlich aber auch zu anderen Jahreszeiten. Meist befällt es die Kinder nach dem Abstillen (2 bis 5 Jahre) unter folgenden Symptomen: Diarrhoe, Heißhunger, Auftreibung des Abdomens, Trockenheit der Haut, Nachtblindheit, Glanzlosigkeit bis Dürrwerden der Kopfhaare, in schweren Fällen Trübung der Cornea, Keratomalacie, Hypopyon, Irisverfall und Erblindung sowie unter Umständen Exitus letalis. Die Xerosis tritt bisweilen als Bitotsche Lidspaltenflecke auf. Mori

[1]) Reyher: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 76. 1925.
[2]) Siehe diese, S. 1421.

glaubt die Ursache dieser Erkrankung in der ungenügenden Fettzufuhr in der Nahrung zu sehen und beobachtete bei Lebertranzufuhr eine beinahe spezifische günstige Wirkung. Im Zusammenhang damit wurde neuerdings diese Erkrankung, wie dies auch noch zu besprechen ist, als eine Avitaminose aufgefaßt, bei der eine jahreszeitliche Disposition vorhanden ist. Das in Japan viel verbreitete Leiden, der sog. „*Hikan*", verläuft aber auch gelegentlich ohne Hornhauterscheinungen. So beobachtete Mori selbst unter 1511 Fällen nur 116mal Keratomalacien. Gegen eine Vitamintheorie könnte man anführen, daß die leichtere Form der Krankheit im Spätherbst und Winter von selbst ausheilt und gelegentlich in den folgenden Jahren zu Recidiven führen kann, daß die Krankheit außerdem auch unter anderen Bedingungen, z. B. bei chronischen Eiterungen der Kopfhaut, bei Anchylostomiasis vorkommt. Die günstige Wirkung des Lebertrans, dessen Vitaminwirkung heute übrigens nicht mehr unbestritten ist, könnte ja auch im Zusammenhang mit der extrem fettfreien Kost derartiger Kinder durch eine besonders günstige Resorptionsmöglichkeit des Fettes erklärt werden. Jedenfalls kann man sich beim Lesen der Originalarbeit Moris des Gedankens nicht erwehren, daß es sich neben der chronischen Ernährungsstörung vielleicht auch gleichzeitig um eine Infektionsschädigung gehandelt hat, um so mehr, als man ja auch sonst nicht selten Gelegenheit hat, bei schweren Ernährungsstörungen, die sicherlich keine Mangelkrankheiten sind, derartige Xerophthalmien zu beobachten.

Wir hielten es für nötig, auf die klassische Arbeit Moris einzugehen, da neuerdings von Bloch ein entsprechendes Krankheitsbild beschrieben wurde, das er auf einen Mangel an A-Stoff zurückführt, eben die genannte *Dystrophia alipogenetica*. Auch dieses Krankheitsbild geht mit Gewichtsverlusten, Wachstumshemmungen und verminderter Widerstandsfähigkeit einher und zeigt außerdem eine Xerophthalmie, die bis zum Erblinden führen kann. Von 79 derartigen Fällen befanden sich 65 im Alter von 2 Monaten bis 3 Jahren. Auch Bloch, der sich auf die Untersuchungen von Mori stützt, beobachtete eine Abhängigkeit von den Jahreszeiten (März - Mai). Das Leiden tritt auf nach seiner Erfahrung bei Ernährung mit zentrifugierter Milch, Buttermilch oder Mehlsuppen oder auch, wenn Vollmilch zu lange gekocht wurde. Eine Besserung zeigte sich nach Zufuhr von Lebertran und Butterfett. Im Zusammenhang mit unseren vorhergehenden Ausführungen erscheint uns die Beobachtung Blochs[1]) nicht unwichtig, nach denen bei einer Reihe von Fällen chronische Infektionskrankheiten vor Ausbruch der Krankheit beobachtet wurden. Bloch berichtet über 72 Kinder in der Zeit von 1912—1917, eine immerhin nicht übermäßig große Zahl, wenn man bedenkt, wieviel Kinder, wenigstens über Monate, völlig oder annähernd völlig fettfrei aufgezogen werden, ohne derartige Erscheinungen zu zeigen. Auch hier glauben wir weniger an einen spezifischen Vitaminmangel, als an die ungünstige Kombination einer fettfreien Ernährung und eines infektiösen Virus, wofür uns auch noch das gehäufte Auftreten dieser Erkrankung in Kinderheimen zu sprechen scheint.

Wenn als Beweis für den ursächlichen Zusammenhang dieser Keratomalacie mit dem Vitaminmangel immer wieder auf die Tierversuche von Freise, Goldschmidt und Frank[2]) sowie anderer Autoren hingewiesen wird, so möchten wir auf Grund eigener Beobachtungen, ebenfalls an weißen Ratten (Eckstein), darauf hinweisen, daß auch im Tierversuch nicht mit mathematischer Sicherheit Xerophthalmie bei Ratten zu erzielen ist, und daß es nicht angeht, die unter extremen Versuchsbedingungen bei Tieren erzielten Veränderungen ohne weiteres auf die Pathologie des Säuglings zu übertragen.

[1]) Bloch: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 89. 1919; Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 25. 1923.
[2]) Freise, Goldschmidt u. Frank: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 13. 1916.

Wenn wir uns daher nicht ohne weiteres zu der Ansicht bekennen können, daß die Xerophthalmie eine sichere Mangelkrankheit ist, so hielten wir es doch für angezeigt, sie in diesem Abschnitt anzuführen.

Gegenüber diesen wohlcharakterisierten beiden Ernährungsstörungen der Mehldystrophie und der echten Avitaminosen spielen die übrigen auf eine partielle Unterernährung zurückzuführenden „Fehlnährschäden" (Aron) nur eine untergeordnete Rolle.

Eiweißmangel in der Nahrung ist bei der unnatürlichen Ernährung bei dem hohen Eiweißgehalt der Tiermilchen meist gleichbedeutend mit einer allgemeinen Unterernährung infolge zu hoher Milchverdünnung. So müßte z. B ein Säugling von einer Kuhmilchverdünnung 1 : 3 mit 5% Zucker, um eine kalorisch gleichwertige Nahrung aufzunehmen, doppelt so viel trinken als Brustmilch. Da dies praktisch unmöglich ist, leidet ein solches Kind wochenlang Hunger, der sich als Dystrophie und späterhin als schwere Pädatrophie mit stark gesunkener Nahrungstoleranz offenbart.

Eine reine Form des isolierten Eiweißhungers zeigen manche Brustkinder, die trotz genügender Trinkmengen nicht gedeihen, auch wohl schlechte, durchfällige, schleimige Stühle haben. Erscheinungen, die sofort auf Zugabe von 15—20 g Milcheiweiß (Plasmon, Nutrose u. a.) pro Tag verschwinden.

Neben dem geringen Eiweißgehalt ist auch die Mineralarmut der Frauenmilch für manche dystrophischen Zustände des Kindes an der Brust verantwortlich zu machen. Auch hierüber klärt der therapeutisch-diätetische Erfolg die Ursache der Ernährungsstörung. Fügt man in solchen Fällen zur Frauenmilch etwas süße Molke zu, so erzielt man von diesem Tage ab einwandfreies Gedeihen.

In einer weiteren Gruppe von Ernährungsstörungen erweist sich die reine Frauenmilch als eine insuffiziente Nahrung. Dies ist bei dem seltenen Vorkommnis von skorbutischen Erscheinungen bei Brustkindern der Fall, sowie bei Beriberi und bei der verhältnismäßig häufigen Anämie der Kinder an der Brust. Die Zahl der Erythrocyten ist meist normal, der Blutfarbstoffgehalt aber oft beträchtlich herabgesetzt. Die Leukocyten sind meist vermehrt: unreife und jugendliche Formen von weißen und roten Blutkörperchen deuten auf eine Schädigung in den Blutbildungsstätten. In den leichteren Fällen entwickelt sich ein Milztumor, in den schweren auch eine Lebervergrößerung und die Zeichen einer hämorrhagischen Diathese. Diese für das Kleinkindesalter charakteristische Bluterkrankung, die Anaemia splenica oder auch Jaksch-Hayemsche Anämie kann als die schwerste Form der *alimentären Anämie* Czernys aufgefaßt werden. Jedenfalls werden alle Übergangsformen von der leichten Anämie des Chlorosetyps bis zu den schweren pseudoleukämischen Formen nebeneinander beobachtet, so daß eine Abgrenzung der rein alimentären von den toxisch-infektiösen und schließlich den konstitutionellen pathogenetischen Faktoren nur selten möglich ist.

Unter den an Anämie erkrankenden Säuglingen finden wir vor allem die Frühgeborenen, bei denen wir eine anfängliche Schwäche der blutbildenden Funktionen annehmen dürfen. Die Bungesche Eisendepothypothese hat sich als nicht stichhaltig erwiesen.

Für die Entstehung der alimentären Anämie, die manchmal auch bei lange Zeit durchgeführter einseitiger Kuhmilchernährung auftritt, wurde das Fett verantwortlich gemacht. Diese trophotoxischen Eigenschaften des Fettes (Glanzmann), das ja gerade in der Frauenmilch reichlich dargeboten wird, soll auf einer hämolysierenden Wirkung der Fettsäuren beruhen, wie sie für die Ölsäure nachgewiesen ist. Die Tatsache, daß sie sich auch bei fettarmen Milch-

mischungen entwickelt, spricht gegen diese Auffassung. Dasselbe gilt für die „Ziegenmilchanämie" (s. unnatürl. Ernährung).

In letzter Zeit hat namentlich durch die Arbeiten der amerikanischen Forscher Hess und Unger und die Untersuchungen von Abderhalden und Eckstein über die Schädigung der Jungen durch vitaminarme Fütterung der laktierenden Muttertiere die Anschauung an Wahrscheinlichkeit gewonnen, daß bei derartigen Dystrophien von Brustkindern die Vitaminarmut der Frauenmilch eine wichtige, ursächliche Rolle spielt. Die über lange Zeit fortgesetzte ausschließliche Ernährung mit Milchmischungen oder auch an der Brust führt danach nicht durch die spezifisch schädigende Wirkung eines einzelnen Nährstoffes, als vielmehr durch den Mangel an Vitamin, und zwar den Faktor C, zu einer Anämie infolge Erlahmens der Blutbildung.

Für die Richtigkeit dieser Hypothese spricht der Ernährungserfolg. Wird noch ziemlich im Beginn der Ernährungsstörung die Gesamtmilchmenge herabgesetzt und dafür Gemüsebrei, frischer Obstsaft gereicht, oder zur Brust eine solche Beikost zugegeben, so verschwinden die dystrophischen Erscheinungen fast augenblicklich, und der Blutbefund bessert sich sehr schnell.

Möglicherweise ebenfalls als Avitaminosen sind die Dystrophien bei isoliertem Fettmangel in der Säuglingsnahrung zu deuten. Wenn es auch gelingt, junge Kinder mit fettarmen Nahrungen zur gedeihlichen Entwicklung zu bringen, so darf doch der Fettgehalt nicht bei allen Kindern über längere Zeit unter ein bestimmtes Minimum herabgesetzt werden. Die Mitteilungen von Frank, Goldschmidt und Freise zeigen, daß die mit schwerer Keratomalacie einhergehenden Dystrophien der jungen Tiere bei Fehlen der den Faktor A enthaltenden Lipoide die größte Ähnlichkeit haben mit den von Bloch beschriebenen Säuglingsdystrophien, die unter Ernährung mit Mager- oder Buttermilch unter Beifügung von minderwertiger Margarine entstanden waren. Daß es sich dabei allerdings wohl nicht um reine Avitaminosen handelt, haben wir (s. S. 1396) oben ausgeführt.

(Im übrigen s. Ergänzungsstoffe im Abschn. Physiologie der Ernährung.)

1. Ernährungsstörungen infolge Verunreinigung oder Zersetzung der Nahrung.

Bei der Erforschung der Ursachen der im frühen Lebensalter so gehäuft auftretenden Ernährungsstörungen ist die Frage, inwieweit ektogene Zersetzung oder Verunreinigung der dem Kinde gereichten Milch an derartigen Erkrankungen schuld ist, aufs Sorgfältigste untersucht worden. Wir wissen heute, daß die in der Frühzeit der bakteriologischen Ära aufs Äußerste gefürchtete, stärkere Verunreinigung, namentlich auch der hohe Milchsaprophytengehalt nur verhältnismäßig selten Ursache von Ernährungsstörungen beim Säugling ist. Den Beweis dafür liefert die Beobachtung, daß auch in den Ländern mit vorzüglich ausgebauter Milchhygiene die Zahl der Ernährungsstörungen der Säuglinge ganz wider Erwarten nicht abgesunken ist. Weiter auch die Tatsache, daß nach Einführung der Sterilisation und Pasteurisierungsverfahren sich ein wesentlicher Vorteil nicht gezeigt hat. Trotzdem ist natürlich wegen der Gefahr der Einsaat pathogener Keime in die Milch an der Forderung einer sauberen Gewinnung und Behandlung der für die Kinder bestimmten Tiermilch, ebenso gegebenenfalls abgedrückter Frauenmilch, die auch gelegentlich „verfälscht" wird, festzuhalten. Von den verschiedenen Möglichkeiten einer ektogenen Milchzersetzung spielt besonders die Säuerung durch Vermehrung der Milchsäurebazillen in der Wärme eine praktisch wichtige Rolle.

Eine stark saure Milch, die beim Kochen gerinnt, wird praktisch nicht als Kindernahrung Verwendung finden. Dagegen kommen leicht erhöhte Säuerungs-

grade bei großer Hitze häufig vor, ohne daß die Kinder davon erkranken (Rietschel). Die Säuerung wird durch die Gärung der Schleim- und Mehlzusätze verstärkt und kann durch die Milchfettzersetzung so hohe Grade erreichen, daß die Verfütterung einer solchen Nahrung bedenklich ist. Bei derartigen Ernährungsfehlern handelt es sich meist nur um einmalige oder kurzdauernde Schädigungen, die bei der Entstehung der akuten Ernährungsstörungen eine nur geringe Rolle spielen.

Auf die Bedeutung der mit der Milch eingeführten Bakterien, die eine pathogene Wirkung auszuüben imstande sind, wie Bakterien der Coligruppe, Streptokokken, Enterokokken usw., wurde bei der Besprechung der Bakteriologie des Magendarmkanals schon eingegangen. Dessenungeachtet sei hier nochmals hervorgehoben, daß sich bestimmte Beziehungen zwischen den in der Nahrung vorgefundenen fakultativ pathogenen Keimen und den Ernährungsstörungen nicht haben aufdecken lassen.

5. Ernährungsstörungen bei quantitativ und qualitativ geeigneter Nahrung infolge primär verminderter Leistung der Stoffwechselorgane.

Während es sich bei den bisher besprochenen Ernährungsstörungen um Schädigungen handelt, die erst im Laufe der Erkrankung zu einer Herabsetzung der normalen Leistungen der Stoffwechselorgane führen, soll hier von den Ernährungsstörungen die Rede sein, bei denen die Leistung der Anforderung des an sich normalen Reizes der Nahrung nicht adäquat ist.

Die Verminderung der Leistung der Stoffwechselorgane kann beruhen auf einer erbüberkommenen Schwäche; sie ist also dann in der Konstitution begründet. (Die Beziehung zwischen Konstitution und Ernährung werden im folgenden Abschnitt erörtert, s. S. 1414.)

Gegenüber der Norm, als die wir auch hier das gesunde, reife, an der Brust gedeihende Kind gelten lassen, ist diese Leistung herabgesetzt beim frühgeborenen debilen Kind, bei Kindern, die an örtlichen und allgemeinen Erkrankungen des Verdauungstraktus leiden, und, was das Besondere ist, auch bei denen, die Erkrankungen durchmachen, welche beim Erwachsenen die Ernährungsvorgänge nicht oder nur wenig beeinflussen, die sich also parenteral abspielen. Hierher gehören hauptsächlich die parenteralen Infekte. Von Bedeutung ist dabei weiter, daß vielfach noch in der Nachperiode solcher Krankheiten, also in der Rekonvaleszenz, das junge Kind eine Herabsetzung seiner Ernährungsfunktionen aufweist, eine Erscheinung, die beim Erwachsenen z. B. nach Ablauf des Unterleibstyphus beobachtet wird. Eine weitere Eigenschaft des jungen wachsenden Organismus ist die Abhängigkeit der Leistung seiner Stoffwechselorgane von der physikalischen Umgebung und schließlich von der individuellen Pflege. So unterliegt es keinem Zweifel, daß die Höhe der Sommersterblichkeit der Säuglinge mit der Sommerhitze in Zusammenhang steht und daß der Ernährungserfolg bei ein und derselben Nahrungszusammensetzung und Nahrungsmenge bei allen den Kindern ein weitaus besserer ist, die in sachkundiger Weise gepflegt werden. Einen Beweis hierfür liefern die Beobachtungen an gleichalterigen, mit derselben Nahrung aufgezogenen Kindern, von denen die einen in Einzelpflege etwa im Elternhaus, die anderen in allen hygienischen Anforderungen entsprechenden Anstalten verpflegt werden.

Charakterisiert ist die Gruppe aller dieser Ernährungsstörungen dadurch, daß eine Nahrung, bei der, was ihre Zusammensetzung und namentlich auch ihre Gesamtmenge angeht, die Mehrzahl der Säuglinge gut gedeiht, von diesen Kindern nicht vertragen wird. Dieser von Finkelstein eingeführte Toleranzbegriff läßt uns manche Störungen verstehen, die sonst unerklärlich sind. Der

Beweis für die primäre Herabsetzung der Verträglichkeitsgrenze liefert die sorgfältige Beobachtung von Säuglingen nebeneinander, während einer Hitzeperiode oder beim Ausbruch einer banalen Infektion in den Säuglingsanstalten.

Die wichtigsten Ernährungsstörungen dieser Art sind Dystrophien nach Infekten, die so entstanden sind, daß eine der verminderten Leistung nicht angepaßte, an sich zweckmäßige Nahrung gereicht wird. Selbstverständlich kommen auch akute Ernährungsstörungen, nämlich Dyspepsien und alimentäre Intoxikationen auf dieser Grundlage vor; hierher gehören hauptsächlich die Hitzeschädigungen der Säuglinge.

Hat man z. B. in diesem letzteren Fall durch die klinische Erfahrung gelernt, durch Herabsetzung der Nahrungsmenge einerseits und Vermeidung bestimmter, z. B. fett- und zuckerreicher Nahrungsmischungen, zu Beginn der heißen Jahreszeit, diese Ernährungsstörungen zu verhüten, so ist in den übrigen Fällen die Prophylaxe außerordentlich schwierig. Meistens wird erst durch den Ernährungsversuch die Einschränkung der Nahrungsverträglichkeit von Fall zu Fall ermittelt. Hieraus geht hervor, daß eine Schematisierung aller Ernährungsvorschriften im jungen Kindesalter zu Mißerfolgen führen muß, und daß die gedeihliche Entwicklung nur durch sorgfältige Beobachtung aller Ernährungsvorgänge gewährleistet wird.

B. Einfluß der Ernährung und des Stoffwechsels auf die Körpertemperatur.

Finkelstein: Jahrb. d. Kinderheilk. Bd. 68. 1908; Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 24. 1923; Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 39. 1925. — Freund: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 65. 1911; Bd. 74. 1913. — Heubner: Münch. med. Wochenschr. 1911; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 75. 1914. — Hirsch u. Moro: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 86. 1917; Bd. 88. 1918. — Krehl: Pathologische Physiologie. 10. Aufl. F. C. W. Vogel 1920. — Meyer, H. H.: Experimentelle Pharmakologie. 3. Aufl. Berlin u. Wien: Urban u. Schwarzenberg 1914. — Meyer, L. F.: Verhandl. d. Ges. f. Kinderheilk. 1909; Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 24. 1923. — Meyer, L. F. u. Rietschel: Berlin. klin. Wochenschr. 1908. — Rietschel: Klin. Wochenschr. Bd. 1. 1923; Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 24. 1923. — Samelson: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 11. 1912. — Schaps: Berlin. klin. Wochenschr. 1907. — Schloss: Biochem. Zeitschr. Bd. 18. 1909; Bd. 22. 1909.

Die Beziehungen der Ernährung bzw. des Stoffwechsels zum Wärmehaushalt des Körpers sind in den vorhergehenden Abschnitten im wesentlichen nur im Sinne der *Energetik* besprochen worden. Es zeigte sich dabei, daß der Nutzungseffekt des jungen Organismus infolge seiner biologischen Besonderheiten erhebliche Unterschiede gegenüber dem des Erwachsenen aufweist, daß aber diese sich in erster Linie doch nur quantitativ, d. h. in einem größeren Kalorienbedarf, auswirken.

Die stark ausgeprägte Monothermie des Säuglings, die einfache Zusammensetzung seiner Nahrung, deren einzelne Bestandteile sich leicht variieren und kombinieren lassen und außerdem in ihrer ätiologischen Bedeutung für die Pathogenese der Nährschäden und Ernährungsstörungen geradezu solche Umstellungen verlangen, brachte es mit sich, daß man auf die pyrogenen Wirkungen einzelner Stoffe aufmerksam wurde und diese dann im Versuch weiter verfolgte. Selbstverständlich handelt es sich bei allen diesen Vorgängen um pathologische Zustände, die aber häufig recht nahe an den Grenzen der physiologischen liegen. Für die Frage des Fiebers bei den Ernährungsstörungen der Säuglinge sind sie von allergrößter Bedeutung.

Finkelstein und seine Schule, besonders L. F. Meyer und Schloss, verdanken wir den Begriff des *„alimentären" Fiebers*, das den Zusammenhang zwischen der Körpertemperatur und den Ernährungsvorgängen aufdeckte. Es war zunächst das *„Zuckerfieber"* und das *„Salzfieber"*, das die Aufmerksamkeit

der Kinderärzte auf sich lenkte und zu zahlreichen, zum Teil sich widersprechenden Auffassungen über seine Genese führte. Finkelstein bezeichnete (1908) als „alimentäres Fieber" alle Temperaturerhebungen über 37,2° und alle Tagesmittel über 37,1°, bei denen eine infektiöse Noxe nicht nachweisbar war. Er ging davon aus, daß die Monothermie des gesunden Säuglings sich stets innerhalb dieser Zahlen bewegt, daß es aber vor allem leicht gelingt, durch Beschränkung der Nahrungsmengen sofort einen Rückgang auf die normale Temperatur zu erreichen. Das wesentliche Moment der Schädigungen liegt dabei in der Zuckerzufuhr. Das Zuckerfieber ist stets von einer gleichzeitig bestehenden Dyspepsie begleitet. Infolge Schädigung der Darmwand kann der Zucker jenseits des Verdauungskanals in eine pathologische Reaktion treten. Im Zusammenhang damit faßte Finkelstein ja auch damals die Intoxikation als Ausdruck der gestörten Zuckerverarbeitung auf. Von den Zuckerarten wirkt der Milchzucker am meisten temperaturerhöhend.

Neue Gesichtspunkte für die Entstehung des Zuckerfiebers brachten die Untersuchungen über das „Salzfieber". Nach diesen kommt dem Zucker nur insofern eine Rolle zu, als er durch eine vermehrte Gärung die Schädigung der Darmwand verursacht und so den Salzen die Möglichkeit gibt, vom Darm aus durch Übertritt in den Organismus ihre schädigende Wirkung zu entfalten. Neben den noch zu besprechenden Möglichkeiten, durch Salzlösungen enteral und parenteral ein Fieber von bestimmtem Typus (steiler Anstieg nach 2—4 Std., Höhe nach 4—6 Std., steiler Abfall nach 12—24 Std.) auszulösen, war es vor allem die Beobachtung, daß für die Entstehung des Zuckerfiebers neben einer Dyspepsie stets auch noch die Anwesenheit von Molke, also einer Salzlösung, erforderlich ist. So verschob sich also die Auffassung über das Zuckerfieber in der Weise, daß das alimentäre Fieber stets ein „Salzfieber" sei (Finkelstein).

Schaps beschrieb als erster (1907) das *Salzfieber* als Folge subcutaner Injektionen isotonischer NaCl-Lösungen; entsprechende, aber weniger starke Reaktionen erhielt er auch bei subcutanen Injektionen isotonischer Trauben- und Milchzuckerlösungen. Das Fieber war aber abhängig vom Eintritt einer Lokalreaktion; es beruhte nach seiner Auffassung auf einer Verschiebung der sonst stabilen Verhältnisse zwischen lebendem Zellprotoplasma und umgebender Gewebsflüssigkeit. Eine Änderung dieser Konzentrationsverhältnisse führe zu Fieber. Nach dem heutigen Stande der ursprünglichen Reiztherapie liegt es nahe, die Fieberreaktion nach subcutanen Infusionen als solche aufzufassen und damit die schon damals vertretene Anschauung Gofferjes, daß es sich um ein Resorptionsfieber anläßlich der durch die Infusion bedingten Gewebsverletzungen und Blutaustritt handele, zu stützen. Auch die Versuche L. F. Meyers, der mit Injektionen von destilliertem Wasser entsprechende pyrogene Effekte erzielte, sprechen für das Unspezifische dieser Reaktionen, desgleichen die Versuche Rosenthals[1]), der nach intravenösen Milchzuckerinjektionen einen Fieberanstieg vermißt. Von Bedeutung für diese Frage sind weiterhin die Versuche von L. F. Meyer und Rietschel, die nach subcutanen Injektionen von physiologischen NaCl-Lösungen nur bei einem Teil der Kinder eine typische Fieberreaktion beobachten konnten, außerdem aber durch Zusatz von K und Ca die Lösungen entgifteten und dann nur abgeschwächte Reaktionen beobachteten. Diese „Entgiftung", die auf den Grundlagen der Loebschen Ionentheorie beruhen, konnten allerdings bis zu einem gewissen Grade für eine direkte Wirkung der Na-Salze sprechen, und in der Tat hat sich die Anschauung, daß dem Na-Ion

[1]) Rosenthal: Jahrb. f. Kinderkrankh. Bd. 70. 1909.

eine spezifische pyrogene Wirkung auch bei den subcutanen Infusionen, neben der beschriebenen unspezifischen Wirkung der Infusion zuzuschreiben ist, später wieder durchgesetzt (Heubner, Freund). Dazwischen liegen nun allerdings Versuche von Samelson, die zunächst eine verhältnismäßig einfache Klärung dieser zum Teil sich widersprechenden Beobachtungen bringen sollten. Er benutzte zur Herstellung seiner Salzlösungen nur frisch und mehrfach destilliertes Wasser. Das Salzfieber trat nicht auf, es war also nur durch einen „Wasserfehler" bedingt und daher wohl auf Bakterientoxine zu beziehen. Seine Versuche wurden von Rietschel, Aron u. a. bestätigt. Rietschel glaubt allerdings mehr an eine Beimengung kolloidaler Metalle, als an die Wirkung der Bakterientoxine. Weitere Untersuchungen von Hirsch und Moro zeigten aber bei Anwendung der Samelsonschen Destillationsmethode, daß es trotzdem unter Umständen ein parenterales NaCl-Fieber gibt. Die Beobachtungen Samelsons zeigen nach Hirsch und Moro nur, daß bei Injektionen physiologischer NaCl-Lösungen Fieber fehlt bzw. daß es auf dem Wasserfehler beruht, nicht aber, daß es überhaupt kein parenterales Kochsalzfieber gibt.

Sehr viel günstiger für die Beurteilung des Salzfiebers sind die Versuche mit peroralen NaCl-Gaben, wie sie von L. F. Meyer und von Schloss bald nach dem Auftauchen dieses Problems ausgeführt wurden. Mit hochkonzentrierten Salzlösungen (3 g NaCl in 100 H_2O) per os gelingt es, das typische Bild des Salzfiebers auszulösen. Dasselbe ist der Fall mit NaJ-Lösungen in äquimolekularer Zusammensetzung. In seltenen Fällen beobachtet L. F. Meyer auch einen Temperaturabfall, der aber in Zusammenhang mit den sonstigen Erscheinungen als Kollaps aufgefaßt wurde. Damit ist die Bedeutung des Kation Na als pyrogener Faktor bewiesen. Auch K-Salze vermögen gelegentlich Fieber zu erzeugen. Die Ca-Salze haben nach Schloss die entgegengesetzte Wirkung. Es kommt, namentlich bei den Chloriden, stets zur Herabsetzung der Körpertemperatur bis evtl. zur Kollapstemperatur. Dieser Antagonismus zwischen Na bzw. K und Ca weist auf die Bedeutung der Mineralien für die Regulation der Körperwärme hin. Beim ernährungsgestörten Säugling wirken schon physiologische Salzlösungen in entsprechender Weise, was für die Genese des Salzfiebers von Bedeutung ist. Desgleichen auch die Beobachtungen Nothmanns[1]), der bei jungen Kindern eine gesteigerte Disposition für das Salzfieber beobachtete; es tritt um so stärker und sicherer auf, je jünger die Kinder sind.

Trotz dieser verhältnismäßig einfachen Versuchsbedingungen stößt die Frage nach dem Mechanismus des Salzfiebers auf erhebliche Schwierigkeiten. Dabei steht sie im Mittelpunkt aller dieser Arbeitsrichtungen, da man aus ihrer Lösung neue Gesichtspunkte für die Entstehung der Ernährungsstörungen, so namentlich der alimentären Intoxikation erhoffte.

Zunächst muß aber einmal geprüft werden, ob das Salzfieber, so, wie es experimentell erzeugt wird, Beziehungen zu den biochemischen Ernährungsbedingungen beim Kind hat. Hier glauben wir, daß man mit Hirsch und Moro das Salzfieber von dem Molkenzuckerfieber abtrennen muß. Während das Salzfieber nur experimentell bzw. therapeutisch zu erzielen ist, wobei immerhin Gaben bis zu 1 g NaCl pro kg Körpergewicht nötig sind (!), können die Voraussetzungen für das Molkenzuckerfieber immerhin mit den üblichen diätetischen Maßnahmen übereinstimmen. Außerdem stellt die Molke eine äquilibrierte Salzlösung dar. Nach den Untersuchungen von Hirsch und Moro ist das Salzfieber zwar ähnlich mit dem Molkenzuckerfieber, doch hat es keine wesentlichen Merkmale gemeinsam. So hat z. B. das Salzfieber einen besonderen Typus, das Molken-

[1]) Nothmann: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 1. 1911.

zuckerfieber dagegen nicht. Das Salzfieber kommt auch bei älteren Kindern, unter Umständen sogar bei Erwachsenen vor, das Molkenzuckerfieber ist auf das Säuglingsalter beschränkt. Das Salzfieber wird auch bei intaktem Darm beobachtet, das Molkenzuckerfieber nur bei gleichzeitig bestehender Dyspepsie.

Wie entsteht nun letzten Endes das Salzfieber?

Schloss betont das überraschende Zusammenfallen der Salz- und Wasserretention und des Fiebers einerseits bzw. der Salz- und Wasserausschwemmung und der Untertemperatur andererseits. Plötzlich eintretende starke Salz- oder Wasserbindung führt so zu Fieber, plötzlich auftretende starke Wasser- oder Salzentziehung zur Untertemperatur. Er legt also das Hauptgewicht auf die plötzlich eintretenden Konzentrationsverschiebungen im Säuglingsorganismus, was mit der von Rominger[1]) nachgewiesenen Wasserregulation dieser Altersstufe gut übereinstimmen würde.

In diesem Zusammenhang muß noch das sog. „*negativ-alimentäre*" *Durstfieber*" Erich Müllers[2]) erwähnt werden. Läßt man gleichzeitig hungern und dürsten, so entsteht Fieber; nach Wasserzufuhr verschwindet es sofort wieder, es ist also keine Inanitionserscheinung. So findet man also auch hier ein Fieber, das durch eine Konzentration der Säfte entsteht und möglicherweise durch eine Wärmestauung infolge einer verminderten Respiratio insensibilis bedingt ist. Von größter Bedeutung für die Erklärung des Salzfiebers sind die Beobachtungen von Heim und John, daß dieses nicht durch die absoluten Mengen von NaCl, sondern durch die Konzentration der Lösung beeinflußt wird. Das Kation Na hat daher zunächst eine hydropigene und erst sekundär eine pyrogene Wirkung. Danach ruft die Veränderung der Wasserausscheidung durch die Respiratio insensibilis eine Wärmestauung hervor; eine Annahme, durch die alle bisherigen Widersprüche am eindeutigsten erklärt würden. Auch Finkelstein faßt das Salzfieber als den Ausdruck einer osmotischen Schädigung des Körpers, in erster Linie der Leber, auf, ähnlich auch Rietschel. Hierfür können auch die Beobachtungen Davidsohns bis zu einem gewissen Grade sprechen, der nach subcutanen NaCl-Infusionen eine Dextrosurie feststellte.

Diesen im wesentlichen auf den Wasserhaushalt eingestellten Theorien stehen andere gegenüber. So hat z. B. schon L. F. Meyer in seinen ersten Arbeiten betont, daß es sich beim Salzfieber nicht um irgendwelche osmotischen Störungen, sondern um eine spezifische Ionenwirkung handelt. Die Verknüpfung mit dem Durstfieber würde damit allerdings wegfallen.

Leider sind ja auch heute noch die genaueren Zusammenhänge über die Vorgänge bei der Wärmeregulierung unbekannt. Sicher ist nur — wenn wir den Ausführungen von H. H. Meyer und Gottlieb folgen —, daß eine zentrale Regulation des Wärmegleichgewichts besteht, die durch Wärmebildung und -abgabe vor sich geht. Sie ist auch schon bei den Frühgeburten weitgehend vorhanden [Eckstein[3])]. Die Temperatursteigerung muß als „Erregung", der Temperaturabfall als „Beruhigung" des Erwärmungszentrums aufgefaßt werden. Die Wärmeregulation zeigt Beziehungen zum vegetativen Nervensystem; sie verläuft auf den Bahnen des sympathischen und parasympathischen Systems, ist aber, wie schon betont, zentral verankert.

Die Untersuchungen H. Freunds zeigen nun in der Tat enge Beziehungen zwischen dem Salzfieber und den pharmakologisch bedingten Sympathicusreizen, die ebenfalls zu Fieber führen, namentlich was den Fiebertypus angeht. Er nimmt daher eine direkte pyrogene Wirkung des Na-Ions auf das Zentralnervensystem bzw. den Sympathicus an. Hirsch und Moro haben sich dieser Theorie angeschlossen; maßgebend war für sie dabei die Beobachtung, daß das Salzfieber häufig auch bei andauernd festen Stühlen und gleichbleibendem oder sanft ansteigenden Körpergewicht auftritt, was gegen eine katarrhalische Darmreizung und gegen grobe Schwankungen des Wassergehaltes der Gewebe spricht. Eine Darmreizung kann nur in der Art eines nervösen Schocks etwa auf die Sympathicusenden bestehen; dasselbe mag auch für die Leber bestehen, wenigstens spricht die Dextrosurie dafür.

[1]) Rominger: Münch. med. Wochenschr. 1924.
[2]) Müller, Erich: Berlin. klin. Wochenschr. 1910.
[3]) Eckstein: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 42. 1926.

Im Zusammenhang damit mag auch eine Arbeit Schönfelds[1]) erwähnt werden, der einen zeitlichen Parallelismus zwischen Temperaturkurven und Blut-Chlorkurve bei oralen Kochsalzgaben nachweisen konnte. Der Gipfel der Chlorkurve ist stets vor dem Fiebergipfel oder fällt mit ihm zusammen. Eine absolute Klärung bringen allerdings auch diese Versuche nicht, da es Fälle gibt, in denen ein steiler Anstieg des Chlorspiegels ohne Fieber vorkommt. Man muß bei allen diesen Fragen sich aber stets vergegenwärtigen, daß die Temperaturerhöhung bzw. -erniedrigung nicht einfach in einem Plus oder Minus nach der einen oder der anderen Seite entsteht. Das zeigt ja auch schon die Lehre vom Infektionsfieber. Wir wissen, daß wir dort neben einer Steigerung der Wärmeproduktion vor allem eine Störung der Wärmeregulation, eine Einschränkung der Wärmeabgabe vor uns sehen. Die Wärmeregulation ist im Fieber anders „eingestellt" (Liebermeister). Andererseits ist aber auch die Analogie des Infektionsfiebers mit der Gehirnstichhyperthermie bewiesen. H. H. Meyer und Gottlieb schließen daraus, daß die „Einstellung auf eine höhere Temperatur" gleichbedeutend mit einem Zustand pathologisch gesteigerter Erregbarkeit in den wärmeregulierenden Zentren ist. Ähnlich dürfen wir wohl auch bei dem Salzfieber, namentlich bei Berücksichtigung der Wärmestauung, eine „Umstellung" und eine toxische Erregung der gleichen Zentren annehmen, die je nach dem Grade der Erregung individuelle Schwankungen ermöglicht.

Das *Molkenzuckerfieber* entsteht nur, wenn Molke und Zucker gleichzeitig gegeben werden, bei Reduktion des Zuckers fällt das Fieber ab. Entgegen der Finkelsteinschen Anschauung, daß das Molkenzuckerfieber durch die Salze der Molke bedingt wird, konnten Hirsch und Moro den Nachweis führen, daß enteiweißte Molke plus Zucker nie Fieber erzeugt. An dem Zustandekommen des alimentären Fiebers der Säuglinge sind daher die Salze hier nicht beteiligt. Gegenüber der Vergiftung mit NaCl-Lösungen mag auch hier nochmals erinnert werden, daß die Molke eine äquilibrierte Salzlösung darstellt. Finkelstein weist allerdings neuerdings darauf hin, daß man ein unter Kasein plus enteiweißter Molke plus Zucker entstandenes Fieber durch Austausch der enteiweißten Molke mit Wasser genau so beseitigen kann, wie durch Weglassen des Eiweißes oder des Zuckers, so daß dem Molkenrest doch eine pyretogene Wirkung zugeschrieben werden muß.

In weiteren Versuchen zeigte Finkelstein, daß bei Gabe von Eiweiß (Casein), Zucker und Wasser kein Fieber entsteht, dagegen bei Ersatz des Wassers durch enteiweißte Molke. Damit dürfte die Beteiligung des eiweißfreien Molkerestes für die Entstehung des alimentären Fiebers gesichert erscheinen. Nach Finkelstein sind also am Zustandekommen des alimentären Fiebers Eiweiß, Zucker und Molkenreste in gleichem Range beteiligt. Neben den schon beschriebenen weiteren Unterschieden des Salzfiebers und des Molkenzuckerfiebers ist noch das Auftreten von Milchzucker im Urin als Ausdruck der abnormen Darmpassage eines Doppelzuckers vor seiner Spaltung beim Molkenzuckerversuch zu erwähnen, beim Salzfieber besteht eine Dextrosurie. Hirsch und Moro unterscheiden nun zwei Typen des Molkenzuckerfiebers. Der Typus I mit leichten Temperaturerhebungen entspricht dem alimentären Fieber im 1. Stadium der Dyspepsie, der Typus II dem toxisch-alimentären Fieber, wie man es bei der alimentären Intoxikation beobachtet und das plötzlich bis zu 39° und darüber hinaus ansteigt. Der Typus I kann in seltenen Fällen auch ohne Molke, d. h. nur mit Tee und Zucker, entstehen. Hier ist offenbar der Zucker die Noxe, doch besitzt die Molkenflüssigkeit eine fördernde, reaktionsverstärkende Wirkung. Der

[1]) Schönfeld: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 72. 1923.

Zucker begünstigt die endogene Dünndarminfektion (s. dort), stets ist ja auch eine Dyspepsie nachweisbar. Das Fieber ist also nach Hirsch und Moro bei diesem Typus nur der Ausdruck der gärungskatarrhalischen Reaktion der Dünndarmschleimhaut; das Molkeneiweiß begünstigt dabei den Darmkatarrh.

Der Typus II, das toxisch alimentäre Fieber, beruht auf einer völlig anderen Grundlage. Es entsteht nur in Gegenwart von Molke und Zucker. Hier ist das Molkeneiweiß von der wesentlichsten Bedeutung, und zwar nicht nur Kuhmilch-, sondern auch Frauenmilchmolkeneiweiß. Die abnorme Durchlässigkeit des Darmes, die durch alimentäre Lactosurie und durch den Nachweis des Überganges von artfremdem Eiweiß [Lust[1])] gesichert erscheint, läßt die pyretogene Wirkung von Peptonen oder Peptiden (Moro) als wahrscheinlich erscheinen, Hirsch und Moro erklären so den Übergang zu der alimentären Intoxikation (s. dort).

Es erscheint fraglich, ob eine grundsätzliche Trennung der beiden Typen hinsichtlich ihrer Genese durchführbar ist, und zwar besonders, als man ja auch bei der gärungskatarrhalischen Reaktion der Dünndarmschleimhaut des Typus I einen Übergang pyrogener Stoffe in den Organismus gelten lassen muß, falls man nicht etwa eine direkte Reizung der Sympathicusenden im Dünndarm, ähnlich wie es Moro beim Salzfieber annimmt, für möglich hält. Doch scheinen und hierfür vorerst noch keinerlei Beweise vorzuliegen. Es ist daher wohl wahrscheinlicher, daß es sich bei beiden Typen nur um graduelle Unterschiede etwa der Darmwandschädigung und ihre Folgen, handelt, die dann zu einer verschieden starken Reaktion des Organismus führt.

Die Untersuchungen über das Molkenfieber bilden den Übergang zu dem *Eiweißfieber*, wenigstens muß der Typus II, das alimentäre toxische Fieber nach Hirsch und Moro, als solches aufgefaßt werden, und zwar um so mehr, als es den beiden Autoren im Anschluß an ihre schon erwähnten Versuche gelang, beim darmgeschädigten Kind durch Verfütterung verschiedener Peptone Fieber zu erzeugen. Bemerkenswerterweise schließt sich auch Finkelstein dieser Auffassung in seinen neuesten Arbeiten an, wobei er gleichzeitig einen weiteren Beweis für diese Theorie lieferte. Reicherte er das Nahrungseiweiß über ein gewisses Verhältnis zum Wasser an, so tritt bei einem großen Prozentsatz von Säuglingen Fieber auf, das ebenso durch Wiederherabsetzung des Eiweißes durch Zugabe von Wasser beseitigt werden kann. Dem Körper fehlt also offenbar das zu den Umsetzungen des Eiweißes nötige Wasser, sobald der Gehalt an Trockensubstanz in der Nahrung, und zwar an Eiweiß, eine gewisse Höhe überschreitet. Es handelt sich also um ein „*relatives Durstfieber*". Im besonderen nimmt Finkelstein dabei an, daß es sich um eine osmotische Schädigung der Orte des Eiweißabbaues handelt, die eine Hemmung der Hydratation des Nahrungseiweißes verursacht, was auch wieder die Beziehung zur Wärmestauung nahelegt.

Rietschel konnte durch Austausch von Fett mit Eiweiß und entsprechenden Eiweißzulagen zur Nahrung bei gleichem Caloriengehalt ebenfalls ein Eiweißfieber auslösen, das nach Wasserzugabe schon nach 2—6 Std. wieder verschwindet. Dabei zeigte sich auch insofern ein gewisser Einfluß der Salze, als bei salzarmer Nahrung größere Mengen Eiweiß ertragen werden als bei salzreicher. Rietschel faßt nun dieses Fieber als ein echtes „*dynamisches Eiweißfieber*" im Sinne Rubners auf, also als eine spezifische Wärmewirkung infolge der Eiweißverbrennung, die Beziehungen zum relativen Wassermangel zeigt. Das relative Wohlbefinden der Kinder läßt ihn dieses dynamische Eiweißfieber von der toxischen Form des Peptonfiebers Moros scharf trennen.

[1]) Lust: Jahrb. f. Kinderheilk. 1913.

Für und gegen diese Theorie wurden alsbald eine Reihe von Gründen angeführt. L. F. Meyer hält das Eiweißfieber für ein chemisch-dynamisches, bei dem infolge Wassermangels irgendwelche Eiweißabbauprodukte nicht harnfähig werden und so eine zentrale Fieberreizung erzeugen. Daß der Mangel der Harnfähigkeit von Eiweißprodukten nicht die einzige Ursache sein kann, geht u. a. doch daraus hervor, daß man bei der Urämie nur sehr selten Fieber beobachtet. Finkelstein wies darauf hin, daß bei wiederholter Darreichung großer Eiweißmengen die Fieberbereitschaft schwindet, was mit einer bloßen Steigerung des Eiweißumsatzes allein nicht zu erklären wäre, und für eine toxische Wirkung spricht. Rupprecht[1]) bestätigt zwar die Beobachtungen Rietschels, betont aber, daß namentlich die Gegenwart von Molke von allergrößter Bedeutung für die Pathogenese des Eiweißfiebers sei, was ja wohl auch gegen eine reine dynamische Auffassung spricht.

Besonders wichtig erscheinen uns aber die Versuche Kleinschmidts[2]). Er konnte zwar stets durch Wasserzuführung per os das Eiweißfieber unterdrücken, nicht aber bei anscheinend genügend rektaler Wasserzuführung. Trotz genügender Wasserzufuhr — denn eine Wasserverarmung des Körpers kommt ja bei rektaler Wasserzufuhr nicht in Betracht — läßt sich also Eiweißfieber erzeugen. Demnach spielt der Gesamtwassergehalt des Körpers für die Pathogenese des Eiweißfiebers nicht die ausschlaggebende Rolle, sondern nur das ungünstige Verhältnis von Wasser zur Trockensubstanz (id est Eiweiß) der per os eingeführten Nahrung. Kleinschmidt nimmt eine Resorption von Eiweißabbauprodukten durch den geschädigten Darm an und nähert sich so der Hirsch-Moroschen Theorie des alimentär toxischen Fiebers.

Auch die Beobachtungen Freises[3]) weisen darauf hin, daß es sich dabei nicht um einen absoluten Wassermangel handelt, sondern um einen relativen, d. h. um das ungünstige Verhältnis von Wasser zur Trockensubstanz.

Diesen, die Rietschelsche Theorie stark belastenden Tatsachen scheinen uns auch die Versuche Goebels[4]) keine grundsätzliche Entlastung zu bringen. Er bestimmt in seinen Versuchen vor und während der zu Fieber führenden Eiweißüberfütterung den Aminosäurestickstoff und den Harnstoffstickstoff im Blut. Dabei beobachtete er eine Erhöhung des Rest-N im Eiweißfieber um 9,5—89%, die aber stets durch eine Vermehrung des Harnstickstoffes, nicht aber des Aminosäurestickstoffs bedingt war. Einmal ist schon früher von Finkelstein betont worden, daß die Aminosäuren keinen Einfluß auf die Temperatur haben, andererseits kann u. a. auch aus dem negativen Befund des Aminosäurenstickstoffs im Eiweißfieber noch nicht der Schluß gezogen werden, daß während dieser Zeit nicht abnorme Eiweißabbauprodukte im Blute kreisen; das würde nicht besagen, daß eine quantitativ-analytisch feststellbare Vermehrung des Aminosäurestickstoffes nachweisbar sein müßte. Zur Prüfung von Toxinwirkungen dürfte diese Methode nicht brauchbar sein. An der Bedeutung der Zersetzungsprodukte von Eiweißkörpern für die Genese des Fiebers darf nach Krehl sowie nach Krehl und Matthes nicht mehr gezweifelt werden. Dabei entfalten nach Krehl die hochmolekularen, schwer diffusiblen Stoffe, die womöglich nur unter den Bedingungen des Eiweißfiebers in die Blutbahn gelangen, ebenso wie auch leichte diffusible Stoffe, eine pyretogene Wirkung. Auch mag in diesem Zusammenhang an die Beziehungen der Anaphylaxie zum Eiweißstoffwechsel einerseits, zum Fieber andererseits erinnert werden (Krehl). Wenn Goebel aus-

[1]) Rupprecht: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 24. 1923.
[2]) Kleinschmidt: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 103. 1923.
[3]) Freise: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 21. 1922.
[4]) Goebel: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 74. 1924.

drücklich betont, daß beim darmkranken Säugling die Verhältnisse anders liegen, so möchten wir dieses Eingeständnis in der Weise erweitern, daß jeder Säugling für die Dauer des Eiweißfiebers in gewissem Sinne darmkrank ist. Denn eine konzentrierte Nahrung, die bis zu 15% Eiweiß enthält, entspricht nicht den physiologischen Ernährungsbedingungen und wird ja auch mit der nach unserer Ansicht ebenfalls einen krankhaften Zustand anzeigenden Fieberreaktion beantwortet. Ebensowenig scheint uns die Forderung Rietschels berechtigt, das „dynamische" Eiweißfieber von dem „toxisch-alimentären" Fieber Hirsch und Moro abzutrennen.

Kurz zu erwähnen ist noch das gewöhnliche *Durstfieber*. Nach Finkelstein kann es allein durch Wassermangel in den Geweben zu Fieber kommen. So fiebern — unabhängig von der Art der Nahrung — rund 20% aller Säuglinge, wenn sie nicht mehr als 50—60 g Wasser pro kg Körpergewicht erhalten. Auch das *transitorische Fieber* der Neugeborenen ist nach Finkelstein als Durstfieber aufzufassen. Die höchste Fieberquote fällt mit dem tiefsten Punkte der Gewichtskurve zusammen [v. Reuss[1]), und Heller[2])]. Es kann Stunden bis Tage dauern und findet sich bei 16—18% der Kinder. Vollmer[3]) glaubt, aus seinen Beobachtungen auf Zusammenhänge zwischen dem Gesamtwassergehalt des Organismus und dem NaCl-Gehalt des Blutes auf die Entstehung des transitorischen Fiebers schließen zu dürfen. Gegen die Auffassung dieses Fiebers als reines Durstfieber sprechen die Beobachtungen Langsteins[4]), nach denen es nicht gelingt, das Fieber nach einigen Tagen durch Hungern oder Dürsten wieder hervorzurufen.

Bei den besonderen biologischen Bedingungen der Neugeborenenperiode, namentlich bei Berücksichtigung des Wasserreichtums seines Körpers, sind auch andere zentrale Störungen, so z. B. die unvollkommene Wärmeregulation und Geburtstraumen, als ursächliche Faktoren in Betracht zu ziehen.

Auch die Beziehungen zwischen *Hitzeschädigung* und *Fieber* sollen nicht unerwähnt bleiben; sie unterscheiden sich nur graduell von denen beim Erwachsenen. Allerdings steht im Säuglingsalter neben den zentralen Störungen die Schädigung des Magendarmtraktus sowie die Herabsetzung der Toleranzgrenze im Vordergrund. Die gesteigerte Empfindlichkeit des jugendlichen Organismus äußert sich auch in den Beziehungen zwischen *Unterkühlung* und *Kollapstemperaturen*, die besonders leicht bei Frühgeburten in Erscheinung treten. Die mangelhafte Restitutionskraft im Stoffwechsel solcher Kinder bringt es mit sich, daß ihre Vitalität trotz genügender Wärmezufuhr von außen schwer beeinträchtigt werden kann.

Czerny[5]) weist neuerdings auf die Bedeutung des *Fettes*, und zwar besonders des pastösen, für den Verlauf der Fieberreaktionen bei Infektionskrankheiten hin. Er glaubt, daß die akute Überschwemmung des Organismus mit den Abbauprodukten des Fettes sich im Ablauf der Fieberreaktion ausdrückt, wobei in erster Linie die Schnelligkeit und Größe des Fettabbaues von Bedeutung sei.

Beim Säugling ist also trotz der physiologischen Monothermie des gesunden Kindes unter pathologischen Bedingungen eine starke Temperaturlabilität vorhanden, die offenbar eine erhöhte Ansprechbarkeit der temperaturregulierenden

---

[1]) v. Reuss: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 4. 1912.
[2]) Heller: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 4. 1912.
[3]) Vollmer: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 37. 1924.
[4]) Langstein: Ges. f. Kinderheilk. Leipzig 1922; Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 24. 1923.
[5]) Czerny, Ad.: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 105. 1924.

Zentren zur Voraussetzung hat, andererseits wieder ein Hinweis darauf ist, daß auch im Verhältnis zum Erwachsenen kleine Stoffwechselumstellungen einen sehr großen Eingriff in den „normalen Ablauf" des Stoffwechsels darstellen. Das alimentäre Fieber stellt in solchen Fällen dann gewissermaßen ein Warnungssignal dar, das in der Praxis nicht übersehen werden darf.

Über den *Fieberstoffwechsel* stehen neueste Untersuchungen von Birk[1]) an künstlich ernährten Kindern zur Verfügung. Es ergaben sich dabei für den Eiweißstoffwechsel neben den schon früher bekannten Eiweißverlusten im Fieberstadium, der sich noch in die Rekonvaleszenz hinein erstrecken kann, auch schon Stickstoffverluste im Inkubationsstadium. Nur in einem einzigen Falle unter 6 Fällen vermißte Birk diese präfebrile Veränderung. Er führt sie auf eine Störung der zentralen Regulation des Eiweißstoffwechsels zurück. Die Größe der Stickstoffverluste während des Fieberstadiums war abhängig von der Schwere der Infektion, ferner von der Dauer des Fiebers und vom Grad der Temperaturerhöhung. Dagegen zeigt die Stickstoffbilanz keine Beziehungen zum Verhalten des Körpergewichtes. Bemerkenswert ist auch noch die verhältnismäßig lange Dauer der Stickstoffverluste während der Rekonvaleszenz. Beim Brustkind — Untersuchungen darüber verdanken wir Malmberg[2]) — findet man im Inkubationsstadium bemerkenswerterweise keine Beeinflussung des Stickstoffansatzes, ebensowenig eine wesentliche Beeinträchtigung des Stickstoffabsatzes in der Rekonvaleszenz. Auch während der Fieberperiode ist der Stickstoffverlust ein wesentlich geringerer. Diese ungleiche Einstellung der Brust- und Flaschenkinder beruht offenbar auf der Verschiedenheit des Eiweißangebotes in der Nahrung und steht in Übereinstimmung mit den Erfahrungen beim Erwachsenen, bei dem eine stärkere Eiweißeinschmelzung stattfindet, wenn vor Beginn der Fieberperiode ein reichlicherer Eiweißgenuß stattgefunden hat [Grafe[3])]. Birk legt allerdings der artfremden Eigenschaft des Kuhmilcheiweißes eine stärkere Bedeutung zu als dem quantitativen Mehrangebot. Was den *Mineralstoffumsatz* bei den Flaschenkindern anbelangt, so fand Birk eine zunehmende *Chlor*retention während des Fiebers, die manchmal bis in die Rekonvaleszenz hinein verlief. In einzelnen Fällen begann die Chlorretention schon im Inkubationsstadium, in leichteren Fällen allerdings wurde sie überhaupt nicht wesentlich beeinflußt. Ein spezifischer Zusammenhang mit bestimmten Infektionskrankheiten war nicht nachzuweisen. Beim Brustkind fand Malmberg ebenso eine präfebrile Chlorretention, im Fieber selbst eine Verminderung der Chlorretention. Bei der geringen Zahl der ad hoc untersuchten Brustkinder (3 Fälle) kann daraus keine grundsätzliche Gegenüberstellung zu den Flaschenkindern gezogen werden, um so mehr als auch eines der von Birk untersuchten Flaschenkinder ein ähnliches Verhalten zeigte. Was die *Kalk*ausscheidung anbelangt, so ergab sich nach Birk in allen Fällen eine Herabsetzung der Kalkretention im Fieber, die durch eine Vermehrung der Kalkausscheidung im Kot bedingt ist und die sich ebenfalls noch lange in die Rekonvaleszenz hinein erstrecken kann. Bemerkenswerterweise fand Malmberg bei seinen Brustkindern dasselbe Verhalten. Auch die *Magnesia*retention wurde bei Brust- und Flaschenkindern im Fieber infolge einer vermehrten Ausfuhr im Kote herabgesetzt, und zwar zeigt sich dieses schon während des Inkubationsstadiums sowie noch in der Rekonvaleszenz.

Die *Phosphorsäure*ausscheidung nimmt während der Inkubationszeit zunächst ab, steigt aber gleichzeitig mit der Temperatur über die Werte der Norm hinaus. Es kommt so zu verstärktem Phosphorsäureverlust. Bei einem Teil

[1]) Birk: Stoffwechsel des Kindes im Fieber. Berlin: Karger 1926.
[2]) Malmberg: Acta paediatr. Bd. 2. 1923.
[3]) Grafe: Ergebn. d. Physiol. Bd. 21. 1923.

der Flaschenkinder fand Birk allerdings auch eine Verbesserung der Phosphorsäurebilanz. Bei Brustkindern, die in der Nahrung nur Bruchteile des Phosphorangebotes des Flaschenkindes bekommen, konnte Malmberg bei seinen zwei Fällen stets Phosphorverluste im Fieber nachweisen. Auch hier hat die geringe Zahl der Versuche, die mit der Schwierigkeit der Versuchsanordnung zusammenhängen, keine grundsätzliche Bedeutung, wissen wir ja doch vom Erwachsenen her, daß die Phosphorsäureausscheidung bei derselben Krankheit erheblichen Schwankungen unterworfen ist [Morawitz[1])]. Das Verhalten von *Kalium und Natrium* zeigte bei den Untersuchungen von Birk und Malmberg erhebliche Schwankungen, die eine Gesetzmäßigkeit bisher noch nicht erkennen lassen.

Im Fieber findet man nach Beck[2]) Stickstoffverluste, ebenso aber auch schon im Inkubationsstadium, ehe die Temperatur ansteigt, und ebenso in der Rekonvaleszenz, nachdem das Fieber abgefallen ist. Die Stickstoffverteilung im Harn zeigt, daß vor allem der Ammoniakstickstoff die stärkste Steigerung aufweist. Es besteht ein Zusammenhang zwischen Ammoniakstickstoff und dem Aminosäurestickstoff. Möglicherweise ist der erhöhte Bedarf des Körpers an Ammoniak-Stickstoff während des Fiebers die Ursache der Verminderung der Aminosäureausscheidung. Dabei bleibt aber der Aminosäurespiegel im Blut unverändert. Die Steigerung der Ammoniakausscheidung beruht wohl darauf, daß gleichzeitig eine Acidose vorhanden ist, deren Vorhandensein im Fieber ja bekannt ist.

C. Konstitution und Stoffwechsel.

Aschenheim: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 17. 1919. — Bauer: Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. Berlin: Julius Springer 1917. — Birk: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 7. 1908. — Buschke u. Peiser: Klin. Wochenschr. Bd. 2. 1923. — McCollum u. Mitarbeiter: Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 78. 1922. — Comby: Le fantôme du craniotabes. Arch. med. des enfants Bd. 29, H. 2. 1926. — Czerny, Adolf: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 4. 1905; Bd. 6. 1907; Bd. 7. 1908; Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 61. 1905; Bd. 70. 1909. — Dubois u. Stolte: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 77. 1913. — Eckstein: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 73 u. 74. 1924 (dort s. Literatur); Bd. 75. 1925. — Eckstein u. Paffrath: Klin. Wochenschr. 1925. — Escherich: Wien. klin. Wochenschr. 1909. — Freudenberg u. György: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 96. 1921; Münch. med. Wochenschr. Bd. 69. 1922; Klin. Wochenschr. Bd. 2. 1923; Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 28. 1924. — Funk: Die Vitamine. Wiesbaden: Bergmann. — György: Tagung südwestdeutscher Kinderärzte 1923; Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 99. 1922; Bd. 102. 1923; Klin. Wochenschr. Bd. 1. 1922; Zentralbl. f. d. ges. Kinderheilk. Bd. 14.1922; Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 38. 1923. — Hess u. Unger: Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 18. 1921. — Hess u. Gutmann: Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 78. 1922. — Huldschynski: Strahlentherapie. Bd. XI. 1920. — Kramer, Casparis u. Howland: Americ. journ. of dis. of childr. Bd. 24. 1922. — Lesage: Krankheiten der Säuglinge. Übers. von Fischl. Thieme 1912. — Lubinski: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 74, S. 263. 1925. — Moro: Münch. med. Wochenschr. Bd. 66. 1909. — Orgler: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 8. 1912. — Paltauf: Wien. klin. Wochenschr. 1889. — v. Pfaundler: Verhandl. d. Ges. f. inn. Med. Wiesbaden 1911. — Rona-Takahashi: Biochem. Zeitschr. Bd. 31. 1911. — Schabert: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 69. 1910. — Scheer: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 67. 1922. — Scheer u. Salomon: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 53. 1923; Bd. 103. 1923. — Schloss: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 15. 1917; Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 78, 79. 1913.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß die Stoffwechselvorgänge beim jungen Kind wie alle funktionellen Prozesse nicht nur von äußeren, nicht individuellen Bedingungen abhängen, sondern ebenso von inneren individuellen, und zwar solchen, die im „originären Ganzen" (Kraus) des Keimplasmas enthalten, also angeboren sind oder durch Veränderung während des Lebens entstehen. Unter dieser Gesamtheit der individuellen inneren Bedingungen für den Ablauf der

[1]) Morawitz: Oppenheimers Handb. d. Biochem. Bd. IV, S. 2.

[2]) Beck: Untersuchungen zum Fieberstoffwechsel. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 31. 1926.

Lebensvorgänge ist nach dem Sprachgebrauch der alten Ärzte „die Constitution" zu verstehen. Die Unterscheidung von Konstitution, Kondition, Konstitutionalismus usw. hat sich nicht durchsetzen können.

In der Kinderheilkunde hat selbst zu Zeiten, als man den Konstitutionsbegriff, der nur eine bequeme Ausrede für unsere Unkenntnis sei, als unwissenschaftlich ablehnte, die Auffassung, daß bei der Entstehung von Krankheiten die persönliche Anlage der Kinder eine wichtige Rolle spiele, stets Verfechter gefunden. Es gelingt ja ohne weiteres, Säuglinge unter genau denselben äußeren Bedingungen, mit derselben Nahrung, Bett an Bett, aufzuziehen und dabei zu beobachten, wie verschieden z. B. Ernährung und Stoffwechsel bei den Kindern ablaufen. Diese vergleichende Beobachtung führt uns eindrucksvoll den Einfluß der Konstitution vor Augen. Gerade aber bei den konstitutionell bedingten Krankheitszuständen und namentlich den Krankheitsneigungen dieser frühen Lebensepoche tritt aber auch der Einfluß der „äußeren", willkürlich veränderten Bedingungen auf die Konstitution am deutlichsten zutage. Kommt der Frage nach Konstitution und Krankheit in der Medizin des Erwachsenen z. T. mehr eine theoretische Bedeutung zu, so besitzt sie in der Kinderheilkunde großes praktisches Interesse. Das Ziel der Betrachtungen über die Pathologie der Konstitution ist somit in der Pädiatrie ein praktisch ärztliches. In der uns hier besonders beschäftigenden Frage nach dem Einfluß der Konstitution auf die Ernährung und den Stoffwechsel der jungen Kinder handelt es sich auch nicht allein um diätetische Übungstherapie.

Auch bei der Umreißung der konstitutionellen Abwegigkeit befindet sich die Pädiatrie in der besonders günstigen Lage, daß sie als „normale" Konstitution den Typus des einwandfrei gedeihenden, von gesunden Eltern stammenden Kindes, dessen gesamte Entwicklung — z. B. bei in Anstalten aufgezogenen Ammenkindern — bekannt ist, der vergleichenden Betrachtung zugrunde legen kann.

Die konstitutionelle Abartung. Trotz günstiger Ernährungsbedingungen entwickelt sich eine Reihe von Kindern langsamer, sie bleiben an Massen- und Längenwachstum hinter der Norm zurück. Nicht selten beobachtet man bei derartigen „dystrophen" Kindern eine gesteigerte Labilität, die sie weniger widerstandsfähig erscheinen läßt als die normalen Kinder. Finkelstein und Falta unterscheiden die „evolutive" Konstitutionsanomalie, bei der die Wachstumsstörungen im Vordergrund stehen, von der „strukturellen" Konstitutionsanomalie, die mit einer veränderten Disposition bestimmter Organsysteme einhergeht.

Bei der „evolutiven" Konstitutionsanomalie beobachtet man sowohl „Hypoplasien" wie „Hyperplasien". Finkelstein weist darauf hin, daß die Hypoplasie gelegentlich, z. B. bei Frühgeburten, nur vorgetäuscht wird, da diese Kinder die dem Alter entsprechende Entwicklung nachholen. Zeigen doch derartige Kinder sogar eine besonders gesteigerte Wachstumsgeschwindigkeit, die sie schon nach wenigen Wochen ihr Geburtsgewicht verdoppeln läßt. Die echten Hypoplastiker behalten dagegen zeitlebens ihre eigentümliche Entwicklungsbeschränkung, die sie auch im späteren Alter noch von normalen Kindern unterscheidet. Nach Aron sind auch diejenigen Kinder als Hypoplastiker aufzufassen, die bei normalem Längenwachstum eine mangelhafte Entwicklung, besonders der Muskulatur, aufweisen.

Im Gegensatz dazu sehen wir bei Kindern mit hyperplastischer Konstitution, die bis zum Gigantismus führen kann, eine vermehrte Entwicklungsgeschwindigkeit, die schon intrauterin sich auswirken kann und dann bei der Geburt zu abnorm großen Kindern führt. Dieser abnorme Wachstumstrieb gleicht sich meist im Verlaufe der weiteren Entwicklung aus.

Es erscheint uns fraglich, ob die Verquickung von reinen *Wachstumsstörungen* mit den durch besondere Empfindlichkeit gegen Ernährungseinflüsse verursachten Hemmungen einer regelmäßigen Massenzunahme, also mit *Ernährungs*störungen, einen Gewinn bedeutet. Solange unsere Kenntnisse über manche selbständigen Entwicklungsstörungen noch so unvollkommen sind, sprechen wir am besten lediglich von *konstitutioneller Entwicklungsschwäche*.

Die Abartung des Stoffwechsels kann sich auch gelegentlich nur in einzelnen Organsystemen äußern, sie führt einerseits zur partiellen Wachstumshemmung (so etwa bei der Chondro-Dystrophie), andererseits zum partiellen Riesenwuchs (z. B. bei der Arachnodaktylie).

Die Störung im Stoffwechsel kann sich auch schon bei der Geburt in Erkrankungen bestimmter Organsysteme äußern, so etwa bei der Osteogenesis imperfecta, die sich durch eine mangelhafte Verkalkung der Knochengewebe, mit Ausnahme der Wachstumszone, auszeichnet.

Abb. 287. Dystrophes und gesundes 1 Jahr altes Kind.

Beziehungen zwischen Konstitution, Stoffwechsel und Ernährung finden in diesem Zusammenhang ihren Ausdruck auch in einer Reihe von Mißbildungen (Atresien des Verdauungskanals, Spaltbildungen u. dgl.), die eine Aufzucht der Neugeborenen erschweren oder gänzlich verhindern.

Die mangelhafte Anlage der „Drüsen mit innerer Sekretion" müssen natürlich in besonderem Maße den Stoffwechsel des Individuums beeinflussen. Sie können noch zum Teil, so etwa bei Schilddrüsendefekt, über die Neugeborenenperiode hinaus sich der Beobachtung entziehen, solange nämlich das Kind noch auf dem Umwege über die Brust der Mutter die fehlenden Inkrete erhält. Im allgemeinen äußern sich die Stoffwechselstörungen von dieser Seite her erst im späteren Lebensalter, so etwa die der Keimdrüse während der Pubertät. Dem Thymus wurde gerade für das Säuglingsalter häufig eine besondere Bedeutung zugesprochen und der Begriff des Status thymico-lymphaticus aufgestellt, der neben der Gefahr der mechanischen Verdrängung der Trachea sich auch durch eine besondere Anfälligkeit der Säuglinge auszeichnen und gelegentlich zum akuten Thymustod führen sollte. Obwohl ja der Thymus, wie seine physiologische Einschmelzung im Verlauf des weiteren Lebens zeigt, zweifellos eine große Bedeutung für das Wachstum des jungen Kindes besitzt, so ist man doch heute, namentlich gestützt auf die Ausführungen der pathologischen Anatomen (Rössle), der Ansicht, daß es z. Z. nicht möglich ist, einen besonderen Typus dieser Art, womöglich mit einer besonderen Stoffwechselanomalie, aufzustellen (s. S. 1348).

Kurz zu erwähnen sind noch eine Reihe von Konstitutionstypen, die als degenerative aufgefaßt werden müssen und die, obwohl schon im Keime angelegt,

sich erst im Verlauf des weiteren Lebens äußern. Hierher gehört z. B. die amaurotische Idiotie, die außerdem noch eine besondere Rassendisposition zeigt, fernerhin die verschiedenen Formen von Nerven- und Muskelerkrankungen, die man als *Heredodegenerativerkrankungen* zusammenfaßt (Muskeldystrophien verschiedener Formen, ebenso entsprechende nervöse Erkrankungen). Auch hier haben wir es ja wohl sicher mit Organsystemen zu tun, deren Stoffwechsel schwer geschädigt ist und die sich endlich in der Entwicklung des Individuums auswirken.

Während nun die konstitutionelle Entwicklungsschwäche mehr biologisches als klinisches Interesse besitzt, haben für den Kinderarzt alle diejenigen funktionellen Konstitutionstypen, *die sich durch die Art der Ernährung beeinflussen lassen und deren Erscheinungsformen andererseits ebenfalls durch die Art der Ernährung ausgelöst werden.*

v. Pfaundler wies auf die Bedeutung des Latenzstadiums derartiger Stoffwechselstörungen hin und stellte den Begriff der Krankheitsbereitschaft (= Dispositio, Diathesis) auf; zu ihrer Manifestation bedarf es jeweils bestimmter exogener Faktoren, deren Grundlage die Ernährungsformen des Säuglings bilden. Zu diesen Konstitutionsanomalien werden gerechnet in erster Linie die *exsudative Diathese*, der *Lymphatismus*, die *Rachitis*, die *Spasmophilie* und bestimmte Formen der *Neuropathie*.

Die exsudative Diathese (Czerny). Diese Konstitutionsanomalie umfaßt eine Reihe von Krankheitsbildern, die als Charakteristicum eine gesteigerte Neigung der Haut und der Schleimhäute zu Exsudationen bzw. Desquamationen aufweisen. Außerdem ist der Ernährungszustand gekennzeichnet durch Üppigkeit und Pastosität, der *pastöse* Typus, oder andererseits durch Kümmerlichkeit und Schlaffheit, der *magere* Typus. Beide Typen treten trotz vernünftiger Ernährung auch beim Brustkind in Erscheinung. So finden wir in den leichtesten Formen nur eine gesteigerte Neigung zu Schuppenbildung an den Wangen, auf dem behaarten Kopfe oder an den übrigen Teilen des Körpers, in den schwereren Fällen exsudative Prozesse, die bis zu echten Entzündungen gehen können, und die sich mit Vorliebe an bestimmten Körperstellen lokalisieren (Kopfgneis, Wangenschorf, Intertrigo, Lichen-urticatus, Ekzem). Eine ähnliche Neigung zu exsudativen Prozessen finden wir auch von seiten der Schleimhäute und der lymphoiden Organe (Lingua geographica, rezidivierende Katarrhe des Nasen-Rachenraumes, solche der oberen und unteren Luftwege in Form von Laryngitis, Bronchitis, Asthma bronchiale). Auch im Verdauungskanal finden wir, sogar unter den günstigsten Ernährungsbedingungen, diese Neigung zu Exsudationen (Dyspepsie der Brustkinder), ebenso im Urogenitalapparat (Desquamationskatarrhe, die als Vulvovaginitiden sich äußern, ebenso eine gesteigerte Neigung zu Cystitiden).

Nicht alle der angeführten Stigmata gelten heute noch als solche der exsudativen Diathese. Weder die Lingua geographica noch die rezidivierenden Katarrhe des Respirationstraktes oder des Urogenitalapparates werden ausschließlich bei exsudativen Kindern gefunden. Auch ein Teil der Asthmafälle, die früher als besonders charakteristische Manifestation dieser Diathese aufgefaßt wurden, hat heute eine andere Deutung erfahren. Diese Einschränkung hat dem Begriff der exsudativen Diathese nur genützt. Wir sind der Meinung, daß auch die Erweiterung der exsudativen Konstitutionsanomalie in die Skrofulose hinein abzulehnen ist. Erstens fehlen alle überzeugenden Beweise für die Hypothese: Skrofulose ist gleichbedeutend mit Tuberkulose der exsudativen Kinder, zweitens hat sich klinisch gerade die Abgrenzung der exsudativen Manifestationen von den skrofulösen als außerordentlich nützlich und richtig erwiesen.

Alle diese Erscheinungen zeigen deutlich eine besondere *Altersdisposition*, insofern sie nämlich am häufigsten im Säuglingsalter auftreten. In den schweren Fällen können sie sich allerdings auch noch über das Kleinkindesalter hinaus erstrecken, zum Teil, so etwa als echte Ekzeme, im späteren Alter übrigbleiben. Im allgemeinen handelt es sich aber um eine Erkrankung des Säuglingsalters, deren Manifestationen, wenigstens in dieser Form, mit zunehmendem Alter abklingen.

Neben einer Reihe katarrhalischer Erscheinungen zeigt aber der gesamte Stoffwechsel der unter diese Konstitutionsanomalie zu rechnenden Kinder seine Besonderheiten. Wir finden hier zwei einander entgegengesetzte Grundtypen, den „*mageren*" und den „*fetten*" Typus, die ineinander übergehen können, etwa daß ein während der ersten Wochen „magerer exsudativer" Säugling gegen Ende des ersten Jahres oder noch später zu einem „fetten exsudativen" wird.

Abb. 288. Seborrhoisches Kopfekzem als Manifestation der exsudativen Diathese.

Bei den fetten, pastösen exsudativen Kindern ist nun oft ein Zusammenhang zwischen der Art der Ernährung und dem Auftreten der exsudativen Erscheinungen unverkennbar. Man findet nämlich manchmal eine Zunahme aller der erwähnten Erscheinungen je nach der Menge des in der Nahrung angebotenen *Fettes*. Dabei ist besonders hervorzuheben, daß schon die in der Frauenmilch vorhandene Fettmenge häufig genügt, bei diesen Kindern die beschriebenen Symptome auszulösen. Andererseits gelingt es, durch vorsichtige Reduktion der Molke, z. B. Verabreichung von mit Eiweiß und Fett angereicherter $^1/_3$-Milch oder nur Malzsuppe, die exsudativen Erscheinungen zum Abklingen zu bringen. In einem weiteren Teil der Fälle sieht man Günstiges bei gleichmäßiger allgemeiner Reduktion der Nährstoffe unter das Nahrungsoptimum für eine gewisse Zeit. Allerdings ist es angezeigt, gleichzeitig die Lokalbehandlung der Haut nicht zu vernachlässigen. Daß wir hierbei einen besonderen, uns zur Zeit noch nicht bekannten Stoff in der Milch als das schädigende Agens annehmen dürfen, widerlegt die Beobachtung, daß dieselbe Milch bei gesunden Kindern einen völlig normalen Anwuchs gewährleistet, wie dies ja im Ammenversuch leicht nachweisbar ist. Welcherart also die Störung der Fettausnutzung, die Czerny früher für die Ursache dieser Konstitutionsanomalie hielt, ist, entzieht sich heute noch unserer Kenntnis. In diesem Zusammenhang muß auch noch erwähnt werden, daß die Manifestationen auf der Haut auch dann immer verschwinden, wenn der Allgemeinzustand der Kinder, so z. B. bei akuten Ernährungsstörungen, schlechter wird. Das Verschwinden der Manifestationen ist also in solchen Fällen nicht immer als eine Besserung der Konstitution zu bewerten. Die Frage der Störung der Fettausnutzung wird auch dadurch noch näher beleuchtet, daß Fette in bestimmter Form, so z. B. als Mehlschwitze, auch von derartigen Kindern ohne Aufflackern der exsudativen Prozesse vertragen

werden. Wahrscheinlich sind es doch neben der Störung im Fettstoffwechsel vor allem auch *Störungen im Mineral- und Wasserhaushalt* der Kinder, die wir für diese besondere Stoffwechsellage verantwortlich machen müssen. Dafür spricht vor allem das Verhalten der „mageren Exsudativen". Wir finden hier nämlich auch bei der Ernährung an der Brust und bei qualitativ und quantitativ einwandfreier Milchmenge nur einen sehr schlechten Gewichtsanstieg, der sich auch bei bester Pflege oft erst nach Monaten heben läßt. Hier zeigt sich außerdem, daß häufig die exsudativen Erscheinungen zurückgehen, wenn der allgemeine Ernährungszustand des Kindes sich hebt, ein Verhalten also, das gerade das Spiegelbild des „fetten" Typus darstellt. Würde nicht, wie wir schon erwähnt haben, der Übergang von dem fetten Typus in den „mageren" Typus gelegentlich zu beobachten sein, so könnte man daran denken, daß die Manifestationen das einzig Gemeinsame dieser beiden Typen wären, und daß die Auslösung dieser Stoffwechselstörung in beiden Fällen völlig verschieden ist. Die Annahme Czernys, daß bei dem „mageren" Exsudativen der für diese Individuen zu hohe Fettgehalt der Nahrung die Resorption der zum Aufbau nötigen Stoffe im Darm verhindert, scheint uns das Wesen dieser Stoffwechselstörung noch nicht völlig zu erschöpfen. Allerdings gelingt es, bei mageren exsudativen Brustkindern durch Zwiemilchfütterung oder nach Übergang zu künstlicher Nahrung oft einen guten und günstigen Gewichtsanstieg zu erzielen, besonders mit der salz- und eiweißreichen Buttermilch. Andererseits beobachten wir nicht selten Kinder, die ohne Änderung der Ernährung, namentlich bei unnatürlicher Ernährung, dadurch gebessert werden, daß sie reichlicher ernährt werden. Bei dem mageren Typus kann man durch Reduktion der Nahrung, im Gegensatz zum „fetten" Typus, die Erscheinungen nicht günstig beeinflussen. Sie treten natürlich auch dann zurück, wenn etwa durch Hunger, wie wir dies auch beim fetten Typus erwähnt haben, der Allgemeinzustand des Kindes sich verschlechtert.

Im übrigen hat Czerny selbst bei der Erklärung dieser abnormen Stoffwechselreaktion an Besonderheiten im intermediären Stoffwechsel gedacht, die enge Beziehungen zum Wasserhaushalt aufweisen (*Hydropische Konstitution*). Dies trifft vor allem für die pastösen Kinder zu, die offenbar als Ausdruck ihres Scheinansatzes abnorm starke und plötzliche Wasserverschiebungen aufweisen. Man beobachtet bei diesen Kindern bei den leichtesten Stoffwechselstörungen, aber auch bei scheinbar gutem Gedeihen plötzliche Gewichtsstürze, die den zehnten Teil ihres Körpergewichtes betragen können, und ebenso wieder steile Gewichtsanstiege, die natürlich nur durch ein Abfluten bzw. Einfluten des Gewebswassers bedingt sein können (Czerny, Finkelstein). Es muß dahingestellt bleiben, ob wir es dabei nur mit einem Übermaß der physiologischen Hydrolabilität zu tun haben, die ja nach den Untersuchungen Rominger s und Lubinskys auf der rascheren Quellungs- und Entquellungsmöglichkeit in den Geweben der jugendlichen Individuen beruht. Gerade diese Störung im Wasserhaushalt lassen es möglich erscheinen, daß bei diesen Kindern auch ernstere Störungen im Mineralstoffwechsel vorkommen. Dabei handelt es sich offenbar um eine *bestimmte* Organdisposition, wenigstens sind bisher keine Beobachtungen bekannt, daß derartige Kinder auch in anderen, mit dem Mineralstoffwechsel eng verbundenen Organsystemen, so bei der Entwicklung des Skeletts, schwerere Störungen aufweisen. Andererseits sind allerdings unsere Kenntnisse derartiger Störungen doch noch unvollkommen, sie zeigen sich uns erst von einem gewissen Umfang an, wie etwa bei der Rachitis.

Die Hydrolabilität stellt einen erhöhten Grad der allen jungen wachsenden Individuen eigenen großen Wasserspeicherungsfähigkeit dar. Wenn man in

der Pädiatrie von einer hydropischen Konstitution spricht, so wird darunter weniger die große Quellbarkeit verstanden, als vielmehr die wenig feste Wasserbindung. Für einen Teil der exsudativen Kinder vom pastösen Typ mag diese Abwegigkeit zutreffen; wie aber schon das Vorkommen des mageren Typus an sich zeigt, ist die Hydropie kein pathognostisches Merkmal; denn der magere exsudative Säugling ist eben mager, weil er eine verminderte Quellungsfähigkeit besitzt. Es ist wahrscheinlicher, daß die hohe Wasserimbibition mit lockerer Wasserbindung lediglich eine Folge der Mästung ist. Bleibt somit die Frage, wieso bei ein und derselben Konstitutionsanomalie einmal eine erhöhte, das andere Mal eine verminderte Mastfähigkeit auftritt. Nachdem neuerdings durch die schönen Grundumsatzbestimmungsmethoden für den Erwachsenen die alte Lehre von der Stoffwechselverlangsamung bei den Fettsüchtigen, die ja zweifellos konstitutionell den Exsudativen nahestehen, neue Stützung erfahren hat, und nachdem durch Insulinmastkuren magere Typen in normale überführt werden konnten, gewinnt die Auffassung, daß hormonale Einflüsse hier eine Rolle spielen, immer mehr an Wahrscheinlichkeit.

Die französische Schule erkennt den Begriff der exsudativen Diathese in der von Czerny aufgestellten Form nicht an. Sie versteht unter diesem Krankheitsbild nur die Diathese der schlechten Fettassimilation. In Analogie zu dieser Stoffwechselstörung stellt sie (Lesage) den Begriff der „*dysosmotischen oder Salzdiathese*“ auf, bei der eine besondere Empfindlichkeit gegen die Salzzufuhr besteht. Je nachdem die Salze im Körper zurückgehalten werden bzw. bei „Krisen von Hydrorrhöen und Diarrhöen“ aus dem Körper ausgeschieden werden, kommt es zu den beschriebenen Krankheitsbildern. Uns scheint es, daß unter bestimmten Umständen auch diese Anschauung berechtigt ist, um so mehr, als, wie wir ja betont haben, die Störung der Fettassimilation allein nicht alle Erscheinungsformen der exsudativen Diathese erklären kann.

In der Tat lassen sich bei einem Teil der exsudativen Kinder, wie oben erwähnt wurde, durch molkenarme Nahrungsgemische auffallende Heilungen bei Hebung des Körpergewichtes und gutem Gedeihen erzielen. Aber von einer Verallgemeinerung dieser Behandlung und somit einer ursächlichen Erklärung der exsudativen Diathese als Salzdiathese kann keine Rede sein!

Ein Teil der von uns zur exsudativen Diathese gerechneten Krankheitsbilder, so z. B. das Ekzem, wird von der französischen Schule weiterhin unter den Begriff der „*arthritischen Diathese*“ gerechnet, ihr wird eine Störung im Eiweißstoffwechsel zugrunde gelegt. Auch sie manifestiert sich im Anschluß an überreichliche Ernährung. Im Gegensatz zu der „Czernyschen Diathese“ finden sich hier keine Übergänge zu dem noch zu beschreibenden Bild der „*lymphatischen*“ *Diathese*. In Deutschland hat sich diese Anschauung, die den Ursprung des Arthritismus schon in das Säuglingsalter verlegt, bisher nicht durchgesetzt.

Die *lymphatische* Diathese. Unter „Lymphatismus“ versteht Heubner eine Neigung des Kindes zu reichlicher Bildung des lymphatischen Gewebes, namentlich im Nasen-Rachenring und allen Stellen, wo lymphatisches Gewebe in Drüsen, sollitären Follikeln oder Haufen vorkommt. Auf geringfügigste Reize hin antwortet dieses Gewebe mit Entzündung und Wucherung, bis zu Graden, die eine schwere Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes darstellen. Diese Anomalie betrifft in der Hauptsache Kinder jenseits des ersten Lebensjahres, kommt aber auch schon gegen Ende des Säuglingsalters zur Beobachtung. Allerdings erfährt die Entwicklung der lymphoiden Organe im Verlauf des Kindesalters bis zur Pubertät hin eine Steigerung, mit der die „Anfälligkeit“ dieser Altersepoche für Infektionskrankheiten, namentlich, soweit sie vom Nasen-Rachenraum ausgehen, im Zusammenhang steht. Die Bedeutung des Ent-

wicklungszustandes der lymphatischen Organe für das Erwerben von Infektionskrankheiten geht aus den Feststellungen über die Neugeborenendiphtherie und die Scharlachanfälligkeit [Rominger[1])] hervor. Der Neugeborene erkrankt ebenso wie der alte Mensch infolge der geringen Entwicklung des lymphatischen Apparates so gut wie nie an Halsrachendiphtherie, während umgekehrt die lymphatischen pastösen Kinder und Erwachsenen besonders leicht an Scharlach erkranken. Übermäßige Grade des Lymphatismus werden unter dem Begriff des „Status lymphaticus" zusammengefaßt. Dieser wird nun von Czerny als eine Teilbereitschaft der exsudativen Diathese angesprochen. Dafür spricht die gleichartige Beeinflussung dieser Krankheitsbilder durch Maßnahmen der Ernährung. Jede Überernährung steigert die Erscheinungen dieser Diathese (z. B. Wachstum der Tonsillen). Umgekehrt läßt sich durch Einschränkung der Ernährung (besonders Butter, Sahne, Eier, Zucker) eine übermäßige Entwicklung des lymphatischen Apparates bei derartigen Kindern verhindern. Jenseits des Säuglingsalters stößt aber die Beeinflussung des Lymphatismus durch die Ernährung häufig auf Schwierigkeiten. Insofern erscheint die Einteilung der französischen Schule, welche den Begriff der *„lymphatischen Dystrophie"* aufgestellt hat, in mancher Hinsicht berechtigt. Bei dem von jeder sekundären Infektion losgelösten *„Lymphatismus simplex"*, der auf einer hohen Empfindlichkeit und einer schon im Keim bedingten Entwicklung des Lymphsystems und besonders der Lymphdrüsen herrührt, ist charakteristisch, daß die Kinder gleichzeitig eine gewisse pastöse Beschaffenheit, namentlich der Muskulatur, aufweisen. Der von Paltauf als *„Status thymico-lymphaticus"* geschilderte Zustand, der durch die Intensität der Drüsenschwellungen, durch eine gewisse Adiposität, durch eine Hypertrophie des gesamten Lymphapparates einschließlich Thymus und Milz, eine Hypoplasie des Herzens und der Aorta, sowie durch einen hohen Grad von Anämie sich auszeichnet und mit einer Überempfindlichkeit des Nervensystems einhergeht, wird hier als *„intensiver Lymphatismus"* bezeichnet. An anderer Stelle haben wir schon darauf hingewiesen (vgl. Abschn. IV, 5, Thymus), daß wir auf Grund der neueren pathologischen Untersuchungen (Rössle) diesen Zustand ebenfalls als einen nur graduell vom gewöhnlichen Lymphatismus sich unterscheidenden auffassen.

Die Beziehungen des Lymphatismus zur „Czernyschen Diathese" wird auch von der französischen Schule anerkannt. Sie hängen eng zusammen mit dem als *„dermatholymphatischen Kachexie"* bezeichneten Krankheitsbild, das zu der großen Gruppe des *„infizierten Lymphatismus"* gehört. Als auslösendes Moment werden unter anderem die gegenseitigen Wechselbeziehungen zwischen Haut und Drüsen verantwortlich gemacht, die zur *„Adenopathie"* führen können. In einem Teil der Fälle sind Infektionen verschiedener Art die Ursache des wechselnden Verhaltens der Lymphdrüsen. Eine besondere Untergruppe dieses „infizierten Lymphatismus" stellt die sog. „Skrofulose" dar, die eine besondere Form der Infektion mit Tuberkelbazillen darstellt. Ihr charakteristisches Krankheitsbild, daß mit einer Neigung zu Infiltration der Haut, seinen lokal schwer zu beeinflussenden Katarrhen, den Lymphdrüsenschwellungen bei hoher Tuberkulinempfindlichkeit ja allgemein bekannt ist, ist nach unserer Meinung vom gewöhnlichen Lymphatismus zu trennen.

Die rachitische Konstitution. Auf die Bedeutung des endogenen Konstitutionsmomentes für die Genese dieser Erkrankung hat besonders Czerny hingewiesen. Er begründet dies in erster Linie damit, daß sie unter jeder Ernährung, so auch an der Brust, entstehen kann, ohne daß etwa ein abnormer Mangel an Mineralien

[1]) Rominger: Zeitschr. f. Kinderheilk. 1920; Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 16.

dabei in der Milch nachweisbar wäre. Auch die familiär gelegentlich scharf lokalisierte rachitische Erkrankung, so etwa nur des Thorax oder der Extremitäten, namentlich in ihren schweren Formen, spricht für eine schon im Keime bedingte Disposition. In der Zeit, in der die Rachitis gelegentlich immer noch nur als eine Skeletterkrankung aufgefaßt wird, bedarf es des Hinweises, daß, wie sich Czerny ausdrückt, die Rachitis eine Konstitutionsanomalie darstellt, welche sich in mannigfaltigen Wachstums- und Entwicklungsstörungen geltend macht, dabei am aufdringlichsten am Skelett. Eckstein und Paffrath konnten neuerdings im Tierversuch die Berechtigung der Czernyschen Anschauung über die familiäre Disposition nachweisen.

Abb. 289. Floride Rachitis bei einem 16 Monate alten Mädchen.

Die *angeborene* rachitische Diathese bedarf nun zur Manifestation ihrer Symptome auslösender Faktoren. Unter diesen sind Fehler in der Ernährung, insbesondere Überfütterung, etwa mit Kuhmilch, von der allergrößten Bedeutung. Die Annahme, daß für die Pathogenese der menschlichen Rachitis ein Fehlen der Vitamine, besonders des Faktors A[1]) (Funk) bzw. des ebenfalls im Lebertran, Eigelb und Butterfett enthaltenen Faktors D (Mc Collum) von Bedeutung ist, erscheint trotz der erwähnten positiven Tierversuche unwahrscheinlich. So vermißten wir z. B. eine auffällige Zunahme der Rachitis, besonders bei Brustkindern, während der Kriegsjahre, in denen die stillenden Mütter häufig eine ungenügende Kost erhielten. Auch die von amerikanischer Seite beschriebene Häufung von Rachitisfällen, denen eine unzweckmäßige Ernährung der Kühe zugrunde gelegt wird, hat sich nicht überall nachweisen lassen. In einzelnen Gebieten wurde sogar während der Kriegsjahre eine verhältnismäßig geringere Zahl von Rachitikern beobachtet als in Friedens- und Nachkriegsjahren, was wohl zweifellos mit der nicht so häufigen Überfütterung der Kinder zusammenhängt. Außerdem ist zu bedenken, daß man ja gerade unter der genügend vitaminhaltigen Vollmilchernährung besonders häufig Rachitis findet, sobald eine Überfütterung stattgefunden hat (Klotz, Noeggerath u. a.). Auch gelingt es nicht, durch prophylaktische Gaben vitaminhaltiger Stoffe, so z. B. Lebertran, die Rachitis zu bekämpfen (Eckstein u. a.).

Die günstige Wirkung des Sonnenlichts auf die Heilung der Rachitis (im Sommer wird floride Rachitis fast nie beobachtet!) führte zur Verwendung von künstlichen Lichtquellen, die reich an ultravioletten Strahlen sind (Quarzlampe; Huldschinsky[2]). Auch bei der tierexperimentellen Rachitis ist die heilende bzw. prophylaktische Wirkung der ultravioletten Strahlen eine entsprechend gute [Hess[3]), Howland und Kramer[1])], Eckstein u. a.). Hier haben nun

[1]) Insbesondere des an das Lipoid *Cerebrom* gebundenen. Stepp, Willy u. E. Woenckhaus: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 111, H. 3/4. 1926.

[2]) Huldschinsky: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 45, S. 712. 1919; Strahlentherapie Bd. 11, S. 435. 1920.

[3]) Hess und Mitarbeiter: Lancet Bd. 203, S. 367. 1922; Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 78, S. 1177. 1922; daselbst Bd. 77, S. 39. 1921; daselbst Bd. 78. S. 1596, 1922; Americ. journ. of dis. of childr. Bd. 35, S. 256. 1925.

[1]) Howland u. Kramer: Americ. journ. of dis. of childr. Bd. 24, S. 20. 1922.

die Untersuchungen von Hess[1]) u. Steenbock[2]) zu sehr wichtigen Beziehungen der Vitamine zu der Wirkung der ultravioletten Strahlen geführt. Gewisse Substanzen, die an sich keinerlei antirachitische Wirkung besitzen (Leinöl, Olivenöl, Baumwollsamenöl, Erdnußöl, Cholesterin), verhüten im Tierversuch nach Bestrahlung mit ultravioletten Strahlen bei vitaminfreier Kost die Entstehung der Rachitis. Ähnlich wirkt auch Rattenhaut, die in vitro bestrahlt wurde [György[3])]. Dasselbe gilt auch für bestrahlte Vollmilch und Trockenmilch, deren rachitisheilende Wirkung am Menschen ebenfalls nachgewiesen wurde [Kramer, György, Hottinger[4]), Ibrahim[5])]. Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die Schutzwirkung den mit ultravioletten Strahlen vorbehandelten Stearinen zukommt, nach den Untersuchungen Windaus[6]) in erster Linie dem Ergosterin. Die Wirksamkeit und die chemischen Eigenschaften des bestrahlten Cholesterins zeigen eine weitgehende Ähnlichkeit mit dem wirksamen Bestandteil des Lebertrans. So verliert z. B. Lebertran wie bestrahltes Cholesterin bei Lagerung seine antirachitischen Eigenschaften. Nach Füllung mit Digitonin ist der cholesterinfreie Rückstand des Lebertrans noch antirachitisch wirksam, ebenso bestrahltes Cholesterin, allerdings nur, wenn es in Stickstoffatmosphäre bestrahlt wurde [Hottinger[4]), Rosenheim und Webster[7])]. Es besteht also kein Unterschied zwischen natürlichem und synthetischem Schutzstoff.

Für die Manifestation der Rachitis scheint vor allem eine Alters-Organdisposition vorhanden zu sein. Sehen wir von denjenigen Fällen ab, die gelegentlich als angeborene Rachitis bezeichnet werden, und über deren Einreihung in das Gebiet der Rachitis die Ansichten auseinander gehen, so fällt ja klinisch die Prävalenz der ersten zwei Lebensjahre, und zwar etwa vom vierten Monat ab, auf. Bei der in der letzten Zeit in den Vordergrund getretenen reinen Laboratoriumsbetrachtung gerade dieser Erkrankung, die natürlich auch für bestimmte Fragen ihre Berechtigung hat, scheint uns gerade diese Erfahrung wieder aufgefrischt werden zu müssen. Hat doch schon Marfan (1908) betont, daß jede toxische Ursache, welche in der Zeit des lebhaften Knochenwachstums und der intensiven Blutbildung zur Wirkung gelangt, die Rachitis auslösen muß, eine Anschauung, die auch von Lesage geteilt wird. Auch die Tierversuche (Eckstein, Hottinger) zeigen uns die Berechtigung dieser Anschauung. So beobachtete Eckstein und Szily bei säugenden Ratten, deren Mütter auf eine Rachitiskost gesetzt wurden, nur eine Entwicklungsstörung der Linsen, ebenso neuerdings Schreiber[8]) (Cataracta zonularis), ferner Eckstein bei älteren Tieren entsprechend den Beobachtungen amerikanischer Forscher unter denselben Versuchsbedingungen (MacCollum u. a.) echte Tierrachitis, bei noch älteren Tieren dagegen nur Osteoporose. Dieselben Erscheinungen konnten bei entsprechend alten Tieren mit chronischer Thalliumvergiftung ausgelöst werden (Buschke und Peiser, Eckstein). Dies zeigt also, wie bei ganz unspezifischen Stoffwechselstörungen, wenn sie in einer für das Organsystem kritischen Zeit

[1]) Hess u. Mitarbeiter: Journ. of biol. chem. Bd. 64, S. 181. 1925; daselbst Bd. 67, S. 413. 1926.
[2]) Steenbock u. Mitarbeiter: Journ. of biol. chem. Bd. 64, S. 262. 1925; daselbst Bd. 66, S. 441 u. 425. 1926.
[3]) György u. Mitarbeiter: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 111, S. 201. 1926; daselbst Bd. 112, S. 22. 1926; daselbst Bd. 112, S. 25. 1926.
[4]) Hottinger: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 43, S. 8. 1927.
[5]) Ibrahim: Handb. d. ges. Therapie Bd. 5, S. 163. 1927.
[6]) Windaus: Münch. med. Wochenschr. Bd. 74, S. 301. 1927.
[7]) Rosenheim u. Webster: Biochem. Journ. Bd. 20, S. 537. 1926.
[8]) Schreiber: 45. Vers. d. Ophthalmol. Ges. Heidelberg 1925.

auftreten, die Rachitis ausgelöst werden kann. Insofern trifft der Begriff der Domestikation (Hansemann), der Schäden aller Art einschließen kann, und der im Tierversuch von Findley aufs klarste erwiesen wurde, zu, da er keine spezifische Ursache für die Rachitis annimmt und die Möglichkeit der verschiedensten Stoffwechselstörungen auslösenden Ursachen einschließt, vorausgesetzt, um dies nochmals zu betonen, daß die Schädigung in der kritischen Entwicklungsphase einsetzt.

Normales Rachitisches
$6^1/_2$ Jahre altes Mädchen.
Abb. 290. Rachitische Wachstumshemmung.

Die Bedeutung der Konstitution für die Rachitisgenese geht auch aus der besonders starken Rachitisdiathese frühgeborener Kinder hervor, die mit einem ungenügenden Ca-Vorrat geboren werden, also Typen einer „Ca-priven" Konstitution darstellen. Charakteristisch für die Rachitis ist die Störung im Mineralstoffwechsel, die mit einer mangelhaften Ca-Resorption und -Retention einhergeht. Spielt bei der ersteren die Entstehung unlöslicher Kalkseifen im Darm, namentlich bei fettreicher und kohlenhydratarmer Nahrung (Vollmilch) eine wichtige Rolle, wobei nach den Untersuchungen von Howland, Dubois und Stolte neben dem Fettgehalt der Nahrung auch die Retention der sonst im Darm vorhandenen Alkalien maßgebend ist, so scheint doch die Störung der Ca-Retention im intermediären Stoffwechsel von ganz besonderer Wichtigkeit, wie aus der negativen Ca-Bilanz im Stoffwechselversuch hervorgeht.

Daneben tritt eine Einlagerung von Magnesium — also eine gleichzeitig positive Magnesiumbilanz — in Erscheinung, von der wir nicht mit Sicherheit wissen, ob sie der Ca-Ausfuhr vorangeht, also der primäre pathologische Vorgang von Bedeutung ist oder nur eine Folgeerscheinung ohne wesentlichen Belang.

Für die Ursache der mangelhaften Ca-Retention im intermediären Stoffwechsel, auch bei genügendem Ca-Angebot, sind eine Reihe von Theorien zur Erklärung herangezogen worden. Die von Freudenberg und György aufgestellte Hypothese der acidotischen Umstellung im intermediären Stoffwechsel als Ausdruck der Herabsetzung des Stoffwechsels im allgemeinen, wurde von György selbst neuerdings in der Weise eingeschränkt, daß die rachitische Acidose nur als ein Symptom aufzufassen, die Pathogenese der Rachitis aber dadurch nicht zu erklären sei. „Nicht die Acidose macht die Rachitis, sondern die rachitische Stoffwechselstörung führt zur Acidose." Er weist im Zusammenhang damit darauf hin, daß im frühen Kindesalter auch eine Reihe andersartiger Krankheitszustände möglich sind, bei denen eine Acidose ohne irgendwelche sonstigen rachitischen Symptome (z. B. beim Myxödem) vorhanden ist. Übrigens hat Schloss in seinen grundlegenden Untersuchungen über die Rachitis die

Möglichkeit einer Kausalbeziehung der Rachitis zu einer acidotischen Stoffwechselstörung abgelehnt. Auf die feineren Umstellungen im Blut-Chemismus, die uns durch die Untersuchungen von Freudenberg und György, Rona und Takahashi u. a. bekannt geworden sind, soll im Zusammenhang mit der Spasmophilie eingegangen werden. Wichtig ist vor allem das Verhalten des Quotienten $\frac{Ca}{P}$, der je nach dem Krankheitszustand wechselt.

Auch auf die Hemmung der Glykolyse im Blut [Freudenberg[1]) u. Welcker], sowie auf die vermehrte Diathese-Ausscheidung im Urin [Adam[2])] sei hier schon hingewiesen.

Die *Spasmophilie (Tetanie)* bedeutet eine Konstitutionsanomalie, die sich durch eine Übererregbarkeit des Nervensystems auszeichnet. Sie kommt in zwei Abstufungen vor: als *latente Spasmophilie* mit einer mechanischen Übererregbarkeit (Facialis und Peronaeus-Phänomen), gleichzeitig auch mit einer kathodischen Übererregbarkeit (Erbsches Phänomen), beides durch eine Änderung der Leitungsfähigkeit der peripheren Nervenbahnen bedingt, ferner als *manifeste Spasmophilie*, die zu Dauerkontrakturen (Karpal- und Pedalspasmen, Karpfenmund u. a.), auch zu Spasmen der glatten Muskulatur (Oesophagusspasmen, Sphinkterenspasmen, Laryngospasmen, vasomotorischen Störungen mit Ödemen) sowie zu eklamptischen Krämpfen führt. Als Sonderfall der letzteren wird die *accidentelle* Tetanie aufgefaßt, die durch fieberhafte Infekte ausgelöst wird.

Abb. 291. Schwere Wachstumsstörungen infolge Rachitis (6jähriges Mädchen).

Der Zusammenhang der zur Spasmophilie führenden Stoffwechselstörung mit der Ernährung zeigt sich darin, daß man sie bei Brustkindern nur sehr selten beobachtet, daß sie dagegen bei künstlicher Ernährung (Kuhmilch) auftritt, natürlich — darin zeigt sich das konstitutionelle Moment — auch nur bei dazu disponierten Kindern, manchmal sogar kurz nach dem Abstillen. Außerdem läßt sich ein Rückgang der Symptome durch Übergang von Kuhmilch zu milchfreier Kost, wenigstens in den meisten Fällen, erzwingen. Obgleich Ernährungsstörungen dazu beitragen, die Spasmophilie manifest werden zu lassen, sind es doch keine bestimmten Störungen dieser Art. Dasselbe gilt auch für die Körperbeschaffenheit der Patienten. „Man findet unter den Spasmophilen jede Körperbeschaffenheit, bloß eine fehlt, die wirklich vollwertige" (Finkelstein). Ähnlich wie bei der Rachitis zeigen die Frühgeborenen eine besondere Disposition zur Spasmophilie, die wahrscheinlich mit der ungenügenden Mineraleinlagerung vor der Geburt zusammenhängt.

[1]) Freudenberg u. Welcker: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 41, S. 467. 1926.
[2]) Adam: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 27, S. 425. 1924.

Die Spasmophilie ist in besonderem Maße an bestimmte Jahreszeiten gebunden (Escherich, Loos, Ganghofner, Finkelstein, Thiemich). Moro bringt den „Frühlingsgipfel der Tetanie" mit einer Gleichgewichtsstörung in der „innern Sekretion" des Organismus in ursächliche Beziehung; Freudenberg und György fußen ebenfalls auf der „hormonalen Frühlingskrise", ohne allerdings neue Beweise für diese Hypothese beizubringen.

Zur Pathogenese der Kindertetanie. Während die Tetanieforschung der älteren experimentellen Medizin hauptsächlich die auslösenden Momente für die Krämpfe ausfindig zu machen suchte, beschäftigt sich die moderne Pädiatrie mit dem während des spasmophilen Zustandes, namentlich auch der Dauerspasmen festzustellenden Stoffwechseländerungen. Trotzdem eine große Zahl von wichtigen Tatsachen aufgedeckt wurde, ist die Grundursache der Kindertetanie noch völlig dunkel.

Folgende Theorien sollen im folgenden als die wichtigsten besprochen werden:

1. Die Tetanie ist eine der Rachitis koordinierte Ernährungsstörung (sog. Kalkmangeltheorie).

2. Die Tetanie wird durch Entfernung der Epithelkörperchen hervorgerufen, sie ist somit eine innersekretorische Störung.

3. Ein tetanieähnliches Bild wird durch eine Dimethylguanidinvergiftung erzeugt (Intoxikationstheorie).

4. Die der Tetanie zugrunde liegende Nervenüberregbarkeit ist auf eine Störung des Ionengleichgewichts zurückzuführen. (Freudenberg-György, Jeppson).

Tetanie und Rachitis. Bei der physiologischen Bedeutung der Ca-Salze für die Funktion nervöser Organe (Loeb) war es naheliegend, zunächst einen abnormen Kalkstoffwechsel als Ursache der Spasmophilie anzunehmen. Dazu kommt die klinische Erfahrung, daß die *Tetanie verhältnismäßig häufig mit der Rachitis* zusammen vorkommt, daß sie also dasselbe Lebensalter bevorzugt, in dem ja, wie bei der Rachitis ausgeführt wurde, eine Störung des Kalkstoffwechsels leicht ausgelöst wird. Bei der Tetanie und bei der Rachitis findet man in der Anamnese häufig dieselben Ernährungsfehler (Milchüberfütterung!), andererseits das seltene Vorkommen bei Brustkindern, ferner das häufige Befallensein „Ca-priver Typen" (Frühgeborene), endlich noch die negative Ca-Bilanz im Stoffwechselversuch. Es war so naheliegend, aus einer etwaigen Ca-Verarmung des Organismus auch auf eine Ca-Verarmung des Zentralnervensystems zu schließen und so eine Erklärung für die Pathogenese der Tetanie zu suchen. Grobchemische Analysen des Gehirns (Quest, Aschenheim) ergaben aber keine eindeutige und befriedigende Erklärung. Von Aschenheim wurde demgegenüber die Problemstellung an Stelle des *absoluten* Kalkmangels nach der *relativen* Kalkarmut hin verschoben, wobei neben dem Ca-Ion auch noch andere Ionen in Betracht kommen, die Beziehung zur nervösen Erregbarkeit zeigen. Als Maßstab für die relative Kalkarmut dient der Quotient $\frac{Na + K}{Ca + Mg}$.

Gegen die Bedeutung des absoluten Kalkmangels für die Entstehung der Tetanie sprechen noch folgende Tatsachen. Zunächst einmal wird, genau wie bei der Rachitis, die Tetanie besonders leicht ausgelöst durch die Überfütterung mit der Ca-reichen Kuhmilch, während die Ca-arme Frauenmilch so gut wie nie zu Krämpfen führt. Im Tierversuch gelingt es nicht, durch eine Ca-arme Ernährung die Spasmophilie zu erzeugen.

Die Beziehung zwischen der Rachitis und Tetanie sind nicht eindeutig. So gibt es eine Reihe von Spasmophilen, die keinerlei Symptome von Rachitis aufweisen oder bereits eine ausgeheilte Rachitis zeigen. Umgekehrt findet man auch vielfach Rachitiker ohne jede Übererregbarkeits-Symptome.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen diesen beiden Krankheitsformen, der die Verschiedenheit der Pathogenese beleuchtet, ist die Beobachtung, daß man mit enteiweißter Molke die klinischen Symptome der Spasmophilie hervorrufen bzw. sie mit Molkenentzug wieder zum Verschwinden bringen kann (Finkelstein), während man mit einer derartigen Therapie die Rachitis in keiner Weise beeinflussen wird. So handelt es sich offenbar in den Fällen, in denen gleichzeitig eine Rachitis und eine Tetanie vorhanden ist, darum, daß in beiden Fällen eine Störung des Mineralstoffwechsels vorhanden ist, die nicht ohne weiteres koordiniert zu sein brauchen.

Tetanie und innere Sekretion. Vom Erwachsenen her sind die Beziehungen der sog. postoperativen Tetanie zu den Epithelkörperchen bekannt. Ihr Auftreten ist an keine Altersklasse, an keine Form der Ernährung und an keine jahreszeitlichen Schwankungen gebunden. Außerdem verschwindet sie meist bei symptomatischer Behandlung der tetanischen Erscheinung schon nach kurzer Zeit von selbst, wobei auch hier die Ca-Zufuhr therapeutisch wirksam ist. Da auch im Tierversuch (Biedl, Erdheim u. a.) bei Entfernung der Epithelkörperchen ähnliche Störungen beobachtet werden, so schienen die Beziehungen der Tetanie zu den Epithelkörperchen auch im Säuglingsalter nach dieser Richtung hin zu zeigen. In der Tat versuchte man, aus Blutungen in den Epithelkörperchen, die man bei Autopsien beobachtet (Yanase), einen entsprechenden Zusammenhang aufzubauen, doch zeigte es sich, daß derartige Blutungen nicht charakteristisch für die Tetanie sind. Will man daher den Epithelkörperchen irgendwelche Einflüsse auf die Entstehung der Spasmophilie zuschreiben, so muß man an eine Hypofunktion bzw. an eine Dysfunktion dieser Organe denken. Da aber auch durch die Entfernung anderer Drüsen mit innerer Sekretion — [*Thymus* (Basch-Klose-Vogt-Matti), *Nebennieren* (Guleke-Aschenheim)] — tetanische Erscheinungen beobachtet werden, so erscheint es nicht angängig, die Ursache der Tetanie in einem Versagen der Epithelkörperchen allein zu erblicken. Andererseits deutet die Abhängigkeit von den Jahreszeiten — [*Hormonale Frühjahrskrise* (Loos-Moro)] — doch auf Beziehungen zu Stoffwechselstörungen der Drüsen mit innerer Sekretion. Ob dabei eine bestimmte Beteiligung der Epithelkörperchen, besonders eine Beeinflussung des Mineral-(Ca-)Stoffwechsels vorhanden ist, wie aus den Versuchen Erdheims hervorzugehen scheint und bei dieser Gelegenheit auch für die Entstehung der Rachitis herangezogen wurde, ist heute noch nicht eindeutig geklärt, erscheint aber nach alledem als nicht unwahrscheinlich („Hypoparathyreotische Konstitution").

Die *Intoxikationstheorie* beruht auf der Ähnlichkeit der Dimethylguanidinvergiftung bei *Katzen*, mit dem Krankheitsbild der Tetanie des Säuglings. Nach Noel-Paton ist die Tetanie eine Dimethylguanidinvergiftung.

Bei *Tetaniekindern* wurde Dimethylguanidin im Harn und Stuhl vermehrt gefunden (Paton, Findlay, Frank, Nothmann).

Nachweis ungenau, neuerdings bestritten.

Im *Experiment:* Dimethylguanidinvergiftung verursacht Vermehrung des P im Serum und Herabsetzung des ionisierten Ca im Serum.

Durch Ca-Zufuhr ist sie nicht heilbar.

Tet. parathyreopriva: Dimethylguanidin im Harn und Blut nicht vermehrt (Methode Greemvald nach Noether). Durch Ca-Zufuhr heilbar (Luckhardt).

Hunde blieben viele Monate nicht nur am Leben, sie wurden geheilt.

Die Dimethylguanidinvergiftung führt offenbar nur dann zur Tetanie, wenn der ionisierte Kalk im Serum *beträchtlich* herabgesetzt ist. Es ist deshalb

richtiger anzunehmen, daß das Gift den Serumkalk inaktiviert, mit Beschlag belegt und deshalb eine Tetanie auftritt — während bei der Tet. parathyreopriva das Guanidin gar keine Rolle spielt.

In jedem Fall ist die Mineralstoffwechselstörung das tertium comparationis.

Neben den Untersuchungen über die Veränderung im Mineralstoffwechsel haben weitere *Untersuchungen über Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt des Organismus* an Bedeutung für das Problem der Tetanie gewonnen. Hier sind zunächst Untersuchungen von Freudenberg und György anzuführen, nach denen die Nervenerregbarkeit durch das Gleichgewicht der Kalkionen des Serums und des in den Nervengeweben gebundenen Kalks bedingt ist. Der Kalk kommt vor

A. im Blut		*B. im Gewebe*
als 1. Ca-Proteidverbindung 2. undissoziiertes Ca-Salz	I	als Ca-Proteidverbindung III
3. Ca-Ion	II	

Zwischen I, II und III besteht ein Gleichgewichtszustand, eine Verschiebung von Ca II nach III ruft eine Reizung der Erregbarkeit hervor (entsprechend den Beobachtungen Höbers): es kommt zur „*Gewebstetanie*". Tritt dagegen eine Verschiebung von Ca II nach I auf, so ergänzt sich II aus III, und es kommt ebenfalls zur Erregbarkeitssteigerung: „*Bluttetanie*".

Eine derartige Ca-Abspaltung an Geweben und Veränderung der Ca-Ionendissoziation wird, wie aus Reagenzglasversuchen hervorgeht (Freudenberg und György), durch eine Änderung der CO_2-Spannung im Blut durch die Bicarbonate und Phosphationen sowie organische Substanzen, die Beziehungen zur inneren Sekretion zeigen, ferner durch Veränderung der H^+-Konzentration ausgelöst. Kalkmangel in der Nahrung wird bei Berücksichtigung der großen sonstigen Kalkdepots im Körper (Knochen) nur in extremen Fällen eine Rolle spielen.

Ergänzend sind hier noch die Versuche von Rona und Takahashi anzuführen, nach denen die Ca-Ionenkonzentration im Blut vom CO_2-Gehalt abhängig ist; sie steht in direkter Proportion mit der H^+-Konzentration des Blutes, in umgekehrter mit dem Bicarbonatgehalt. Je alkalischer also das Blut, um so kleiner ist die ionisierte Kalkkomponente. Es kommt das zum Ausdruck in der Rona-Takahashi-Formel:

$$\frac{Ca \cdot HCO_3}{H} = \text{konstant}.$$

Im Zusammenhang damit ist es nun von Interesse, daß bei der manifesten Tetanie eine deutliche Abnahme des Serumkalkgehaltes vorhanden ist (Freudenberg, György u. a.), doch ist damit noch nichts für das Verhalten das Ca in den nervösen Organen gesagt, da es ja dort mit dem Verschwinden des Ca aus der Blutbahn sogar zu einer Ca-Stauung kommen könnte. So wurde, da Ca gelegentlich je nach seiner Bindung auch eine erregbarkeitssteigernde Wirkung auslösen kann, von Stöltzner eine Ca-Anreicherung im Nervengewebe als Ursache der Spasmophilie angenommen. Die therapeutischen Erfahrungen mit hohen Ca-Dosen sprechen aber dagegen (Finkelstein).

György betont nun weiterhin die Bedeutung des Phosphatpuffersystems im Blut für die Aufrechterhaltung der H^+-Konzentration. P kommt im Blut in zwei Formen vor, und zwar als anorganisches P, sowie als organisch gebundenes. Die Phosphate besitzen aber eine kalkfällende Wirkung. So modifizierte György die Rona-Takahashi-Formel in folgender Weise:

$$\frac{Ca \cdot HCO_3 \cdot HPO_4}{H} = \text{konstant},$$

wobei die primären Phosphate infolge ihrer sauren Valenzen durch die H^+ im Nenner vertreten werden. Eine Erhöhung der Bicarbonate und Phosphationenkonzentration muß demnach mit einer Veränderung der Ca^{++}-Konzentration einhergehen. Gleichzeitig besteht ein *alkalotischer Zustand*.

Trotzdem eine absolute Phosphaterhöhung bei der Tetanie im Serum nicht nachweisbar ist, gelang es GYÖRGY doch, bei manifester Tetanie eine relative Erhöhung festzustellen. Nach SCHEER und SALOMON ist im Gegensatz zur Rachitis der Quotient $\frac{\text{säurelöslich P}}{\text{Lipoid P}}$ erhöht.

Es soll noch kurz auf die verschiedenen Tetanieformen eingegangen werden. Bei den „Bluttetanien" unterscheiden FREUDENBERG und GYÖRGY die *Decarbonisationstetanie* (Bicarbonattetanie), die experimentell durch Überventilation ausgelöst wird, ferner die *„Magentetanie"*, bei der infolge gehäuften Erbrechens große HCl-Verluste auftreten, die einen Rückgang der Chloride im Plasma und sekundär eine Vermehrung der Bicarbonate mit sich bringen. Ferner die *Phosphattetanie*, die nach großen peroralen Phosphatgaben auftritt (JEPPSON). Nach FREUDENBERG und GYÖRGY wirkt die Phosphattetanie aber nur auf dem Umwege über eine Veränderung der Ca-Ionenkonzentration. Hier würden sich insofern Beziehungen zu den diätetischen Faktoren nachweisen lassen, als die Kuhmilch 4—10 mal mehr Phosphatsäure enthält als die Frauenmilch. Die *Gewebstetanie* zeigt Beziehungen zu dem Symptomenkomplex der Guanidinvergiftung. Dabei wird die Ca-Bindung an Kolloide gehemmt.

Für die Pathogenese der Spasmophilie ist nicht so sehr das Verhalten des Ca ausschlaggebend, als überhaupt die alkolotische Umstimmung des Organismus. „Die Tetanie ist eine Alkalosis." Eine solche tritt auf, wenn im intermediären Stoffwechsel die Säurebildung gegen die Norm herabgesetzt ist, was für die idiopathische Tetanie (Spasmophilie) zutrifft, ferner, wenn der Organismus bei verstärkter Säureausscheidung die Blutreaktion dadurch reguliert, daß Alkalien in vermehrter Menge sich an der Neutralisierung beteiligen müssen (z. B. bei der Atmungstetanie und Magentetanie). Die von GYÖRGY modifizierte Rona-Takahashi-Formel liefert eine Erklärung für *sämtliche* Tetanieformen. Als Grundlage für die Herabsetzung der Ca-Ionisierung bei der Tetanie gilt:

1. die Veränderung der H^+-Konzentration (bei Atmungstetanie),
2. die Veränderung der Bicarbonate (bei Magentetanie),
3. die Veränderung der Phosphate (bei der idiopathischen Tetanie).

Neuerdings zählen FREUDENBERG-GYÖRGY noch hinzu

4. Zunahme des Amidstickstoffes,
5. Zunahme der Kaliumkonzentration.

Die alkalotische Umstellung des Organismus ist letzten Endes der Ausdruck der Beschleunigung des Stoffwechsels.

Als Beweis für die alkalotische Grundlage der Spasmophilie führen FREUDENBERG-GYÖRGY die guten therapeutischen Erfolge mit Salmiakgaben an. 5—7 g einer 10proz. Lösung wirken sehr zuverlässig, allerdings nur symptomatisch. Die Wirkung beruht auf dem Zerfall in NH_3 und HCl und Freiwerden der sauren Valenzen, außerdem aber in einer Steigerung der Phosphatdiurese. Ähnlich ist die entsprechende Wirkung der Salzsäuremilch SCHEERS (740 ccm rohe Vollmilch, 260 ccm $^n/_{10}$ HCl) zu beurteilen. Auch die Kalktherapie ist nach GYÖRGY eine Säuretherapie, da Kalksalze mit anorganischen Anion den Stoffwechsel im acidotischen Sinne umstimmen.

Überblicken wir so die augenblicklichen Grundlagen der Spasmophilietheorien, so fällt auf, daß wir nicht mehr eine monosymptomische Betrachtung der nervösen Erfolgsorgane als Ziel der Forschung betrachten, sondern daß der

Schwerpunkt auf die Störung im intermediären Stoffwechsel gerichtet ist. Es handelt sich also um eine echte Dyskrasie auf dem Boden einer konstitutionellen Abartung. Die Kenntnis von der Verschiebung des Säure-Basen-Gleichgewichts im Stoffwechsel hat die Bedeutung der absoluten Verminderung eines einzigen Ions — etwa des Ca — im Stoffwechsel verdrängt. Dabei sind aber heute noch die Vorgänge im intermediären Stoffwechsel infolge ihrer komplexen Natur nur wenig übersichtlich.

Die besondere Empfindlichkeit des Nervengewebes, die ja gerade das Charakteristische bei der Spasmophilie ist, scheint zum Teil auf einer Zustandsveränderung zu beruhen, die man als eine elektive Imprägnierung des Nervengewebes bezeichnen dürfte. Daß man zu einer derartigen Anschauung bis zu einem gewissen Grade berechtigt ist, zeigen uns ja die Versuche über die Beeinflussung des Nervengewebes an den überlebenden Organpräparaten bei physiologischen Tierversuchen; wissen wir ja doch dabei, daß z. B. die Erregungsleitung der Nerven von den verschiedenartigsten Umständen abhängt. Möglicherweise spielt dabei eine abwegige Speicherung im Nervengewebe selbst eine Rolle. Es liegt hier der Vergleich mit den Organbefunden bei der Rachitis nahe. Dort sieht man, wie das osteoide Gewebe abwegiges Magnesium speichert und Ca abstößt, hier, wie das Nervengewebe des spasmophilen Kindes eine relative Störung des Kalkstoffwechsels zeigt (vgl. S. 1420). Die letzten Ursachen für die Abwegigkeit des Stoffwechsels im Nervengewebe sind uns ebensowenig bekannt, wie die Ursache für das abnorme Verhalten des Knochengewebes bei der Rachitis. Daß es sich bei beiden Fällen um erhebliche Verschiedenheiten in der Pathologie des Stoffwechsels handelt, scheint erwiesen. Gemeinsam ist beiden Krankheitsbildern die bestimmte Altersdisposition, ebenso eine gewisse jahreszeitliche Disposition, für die man namentlich bei der Spasmophilie doch wohl mit Recht das Verhalten der Drüsen mit innerer Sekretion verantwortlich machen muß.

Die neuropathische Diathese ist vielfach bedingt durch Umweltschäden. Wenigstens sehen wir bei einer großen Anzahl von Kindern schon im Säuglingsalter, daß sie die Erscheinungen der als Neuropathie bezeichneten besonderen Reaktionsform (abnorme Reizbarkeit, mangelnder Appetit, der bis zum Hungerstreik führen kann) verlieren, sobald sie aus der alten Umgebung gebracht werden. Ein typisches Beispiel für derartige Kinder bildet häufig das „einzige Kind", das dank der besonderen Pflege, namentlich bei ängstlichen Eltern, nicht selten zum „verwöhnten" Kinde heranwächst. Im Säuglingsalter kann die neuropathische Diathese sich nach der verschiedensten Richtung hin äußern. Man hat dann gelegentlich erhebliche Schwierigkeiten, die für eine normale Entwicklung notwendige Nahrungsmenge derartigen Kindern beizubringen. So gibt es Kinder, die mit keinem Mittel an die Brust zu gewöhnen sind, bei andern Kindern stößt man wiederum beim Abstillen auf Schwierigkeiten, sie an das Trinken aus der Flasche zu gewöhnen, auch die Beifütterung von Brei und Gemüse ist in solchen Fällen mit Schwierigkeiten verbunden.

Die Unruhe und das häufige Schreien verführen öfters zu einer Überfütterung, deren Folgen wir ja an anderer Stelle beschrieben haben. Andererseits darf nicht übersehen werden, daß sehr unruhige Kinder einen höheren Calorienbedarf haben, und daß man so bei einer von rein theoretischen Erwägungen geleiteten Ernährung auch einmal unterernähren kann. Maßgebend für die Beurteilung der nötigen Nahrungsmenge bleibt neben dem Aussehen des Kindes der normale Verlauf der Gewichtskurve.

Weitere Störungen nervöser Art sind das Speien, Spucken, Gurgeln (Regurgitieren) und Erbrechen. Durch Änderung in der Fütterung, ebenso durch

Ablenkung der Säuglinge nach der Mahlzeit lassen sich diese Erscheinungen nicht selten wieder beseitigen. In einem Teil der Fälle, so bei hastigem Trinken, ist das Erbrechen darauf zurückzuführen, daß die Kinder mit der Nahrung zuviel Luft schlucken. Hier kann durch Erschwerung des Saugens (feine Durchbohrung des Saugers) das Erbrechen manchmal augenblicklich zum Verschwinden gebracht werden. Das Gurgeln ist, wenn man aus dem Verhalten des Kindes derartige Schlüsse überhaupt ziehen darf, meist mit Lustgefühlen verbunden, ohne aber daß diese im Sinne Freuds als erotische gedeutet werden müssen.

Die Übererregbarkeit des Magendarmsystems kann sich auch in einer abnormen Beschleunigung der Peristaltik äußern, die dann leicht das Bild der Dyspepsie hervorruft. Namentlich bei neuropathischen Brustkindern findet man nicht selten „dyspeptische Stühle", die in gewissem Gegensatz zu dem guten Gedeihen und dem regelmäßigen Gewichtsanstieg stehen. Hier finden sich Übergänge zu der Colitis mucosa des späteren Alters. Eine anti-dyspeptische Behandlung mit Nahrungsentziehung (Brustkind!) würde ein schwerer Kunstfehler sein. Glaubt man diesen „dyspeptischen Zustand" überhaupt behandeln zu müssen, so gelingt es meist durch Abstumpfung der Nahrung mittels Eiweißpräparaten (Larosan, Plasmon), die Peristaltik im günstigen Sinne zu beeinflussen. Im umgekehrten Maße beobachtet man auch schon im Säuglingsalter eine abnorme Darmträgheit, die auch bei sonst nicht ernährungsgestörten Kindern zur Obstipation führen kann. In der Mehrzahl der Fälle gelingt es, durch gesteigerte Milchzuckergaben eine vermehrte Gärung und damit eine Hebung der Peristaltik zu erzielen, in anderen Fällen handelt es sich um Spasmen des Colon, die als vagotonische Erscheinungen aufzufassen sind und sich auch durch Atropin beeinflussen lassen. Hier sehen wir Übergänge zu den namentlich im Kleinkindes- und Schulalter auftretenden Moroschen Nabelkoliken, die in entsprechender Weise zu erklären sind.

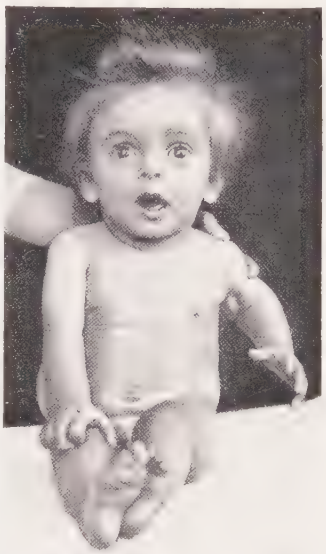


Abb. 292. Neuropathisches Kind (15 Monate).

Nach unserer eingangs definierten Anschauung über das Wesen der Konstitution dürfen wir auch bei der neuropathischen Konstitution durch geeignete Maßnahmen eine Besserung der Konstitution erwarten. Abgesehen von den schweren Erscheinungen, z. B. bei Pylorospasmus, sind es in erster Linie erzieherische Maßnahmen, von deren Durchführung eine günstige Beeinflussung zu erwarten ist.

Pharmakologie der Verdauungsdrüsen.

Von

M. Kochmann

Halle a. S.

Zusammenfassende Darstellungen.

Fischler, Fr.: Physiologie und Pathologie der Leber. 2. Aufl. Berlin 1926. — Heffter, A.: Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Berlin 1920. — Hermann, L.: Handbuch der Physiologie. Leipzig 1881. — Kobert, R.: Lehrbuch der Intoxikationen. Stuttgart 1906. — Kunkel, A.: Handbuch der Toxikologie. Jena 1901. — Meyer, H. H. u. R. Gottlieb: Die experimentelle Pharmakologie. 7. Aufl. Berlin 1925. — Nagel: Handbuch der Physiologie. — Noorden, C. v.: Handbuch der Pathologie des Stoffwechels. Berlin 1907. — Oppenheimer, C.: Handbuch der Biochemie.

I. Speicheldrüsen.

Die Gruppe der parasympathischen Reizgifte Pilocarpin, Eserin, Muscarin, Cholin sind starke Erreger der Speicheldrüsen. Nach ihrer Verabreichung wird ein reichlicher dünnflüssiger, heller Speichel unter Erweiterung der Drüsengefäße abgesondert. Die Mengen sind sehr beträchtlich. Nach Ewing[1]) steigt die Menge des Speichels beim Menschen nach Pilocarpindarreichung von 37 auf 70 ccm. Der Gehalt an festen Substanzen ist dabei erhöht. Beim Pferd enthält der Pilocarpinspeichel wenig Mucin, das erst zunimmt, wenn das Tier gleichzeitig kaut [Ellenberger[2])]. Beim gleichen Versuchstier beobachtete Gottschalk[3]) eine Zunahme der Trockensubstanz der Chloride und N-haltigen Verbindungen. Nach Malloizel[4]) wird beim Hunde nach Pilocarpineinverleibung zunächst ein fast mucinfreier Speichel abgesondert. Allmählich nimmt aber der Mucingehalt zu, um nach 15 Minuten ein Maximum zu erreichen. Das diastatische Ferment zeigt ein ähnliches Verhalten. Ewing stellte beim Menschen auf 5—13 mg Pilocarpin eine Zunahme der Gesamtmenge des Ptyalins fest, wenn auch nicht des prozentualen Gehaltes; im Gegensatz dazu nimmt die amylolytische Kraft ab.

Die Ähnlichkeit des Pilocarpinspeichels mit dem nach Chordareizung erhaltenen führte dazu, den Angriffspunkt des Pilocarpins in der Chorda zu suchen [Langley[5])]. Da die Pilocarpinwirkung auch nach Lähmung des oberen Cervicalganglions durch Nicotin in typischer Weise zustande kommt, so muß die Wirkung peripher vom Ganglion, also postganglionär angreifen. Da andererseits der Einfluß des Pilocarpins durch Atropin unterdrückt werden kann, von dem es feststeht, daß es die Drüse selbst unbehelligt läßt, so muß die Wirkung zentral vom Drüsenparenchym ihren Sitz haben. Die postganglionären Nervenfasern werden vom Pilocarpin offenbar nicht erregt, da auch die isolierte Speicheldrüse bei Durchspülung mit Lockelösung auf Pilocarpin reagiert. Man muß demnach den Angriffspunkt des Pilocarpins und der übrigen parasympathischen Reizgifte in die Endigungen der Chorda tympani oder in die Adenoneuronalsubstanz[6]) verlegen [vgl. auch Demoor[7])].

Die stärkere Durchblutung, die nach Pilocarpin beobachtet wird, ist nicht die Ursache für die erhöhte Drüsentätigkeit, sie geht auch nicht immer parallel mit ihr; denn bei genügender Dosierung kann wohl die Sekretion erregt werden, ohne daß die Gefäße sich erweitern. Andererseits bleibt die Gefäßerweiterung noch bestehen, wenn die Pilocarpinsekretion durch Atropin unterdrückt wird

[1]) Ewing, E. M.: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 3, S. 1. 1911.
[2]) Ellenberger: Arch. f. Tierheilk. Bd. 8, S. 233. 1882. Nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 12, S. 183. 1882.
[3]) Gottschalk, A.: Dissert. Zürich 1910.
[4]) Malloizel, L.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 54, S. 477. 1902.
[5]) Langley, J. N.: Journ. of anat. a. physiol. Bd. 11, S. 173. 1876.
[6]) „Myoneuronal" kann bei der Drüse nicht angewendet werden.
[7]) Demoor, J.: Arch. internat. de physiol. Bd. 12, S. 52. 1912.

[Löwi[1])]. Nach Löwi und Henderson[2]) ist die Gefäßerweiterung nicht die Folge einer Dilatatorenreizung, sondern scheint abhängig zu sein von Sekretstoffen, die bei der Drüsentätigkeit gebildet werden.

Große Gaben von Pilocarpin waren nach Dixons[3]) Angaben ohne erregenden Einfluß auf die Chorda. Im Gegenteil, sie waren imstande, unter Verminderung der Durchströmungsmenge des Blutes die Chorda zu lähmen.

Der Lymphstrom wird auf die Pilocarpingaben, wie Bainbridge[4]) angibt, sehr stark vermehrt.

Der Antagonist der Pilocarpingruppe, das Atropin, verringert in kleineren Gaben und lähmt in großen die Speichelsekretion. Durch die Reizung der Chorda läßt sich dann keine Sekretion mehr hervorrufen [Keuchel[5]), Heidenhain[6])], auch wenn die Reizelektroden bis in den Hilus eingeführt und sicher nur die postganglionäre Nervenfaser gereizt wird. Bei Quecksilbervergiftung oder auch Sympathicusreizung tritt aber noch Sekretion auf. Der Sitz der Atropinwirkung wird infolgedessen in die Nervenendigungen [das adeno-neuronale Zwischenstück] verlegt. Die gefäßerweiternden Nervenfasern der Chorda werden durch Atropin nicht betroffen; denn Bunch[7]) sah nach Chordareizung beim atropinisierten Tiere eine Volumenzunahme der Drüse eintreten. Ganz große Gaben des Atropins scheinen auch die sympathischen Nervenendigungen lähmen zu können, nachdem schon vorher das periphere sympathische Ganglion geschwächt worden ist [Langley[8]), Carlson[9])].

Bei kleinen Gaben des Atropins tritt nur eine Verminderung der Sekretion ein; in dem Speichel ist sowohl die absolute wie die relative Menge der festen Bestandteile und die fermentative Wirkung stark vermindert [Ewing[10])].

Arima[11]) beobachtete bei chronischer Atropindarreichung in Versuchen an der Katze einen starken Speichelfluß, der wahrscheinlich auf eine Übererregbarkeit des Speichelzentrums im verlängerten Mark zu beziehen ist, das seine Impulse über den Sympathicus den Speicheldrüsen zuschickt.

Der vollkommene Antagonismus zwischen Pilocarpin sowie den übrigen Reizgiften des Parasympathicus und dem Atropin ist am Hund mit Leichtigkeit zu demonstrieren, da nicht nur die erregende Wirkung des Pilocarpins durch Atropin, sondern bei vorsichtiger Atropinisierung auch die lähmende Wirkung des Atropins durch Pilocarpin mehrmals aufgehoben werden kann. Schließlich behält die lähmende Wirkung des Atropins die Oberhand. Cytisin, ein dem Nicotin nahestehendes Alkaloid, hat nach Dale und Laidlaw[12]) eine sehr eigentümliche Wirkung insofern, als cytisinisierte Tiere bei Reizung der Chorda eine Hemmung der Sekretion aufweisen, während in den Ruhepausen zwischen den einzelnen Reizungen eine bedeutende Sekretionssteigerung auftritt.

Eine ähnliche Wirkung besitzt auch das Nicotin, dessen Haupteinfluß aber darin besteht, daß es die peripheren Ganglien erst reizt und dann lähmt. Am

---

[1]) Löwi, O.: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 27, S. 48. 1914.

[2]) Henderson, V. u. E., u. O. Löwi: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 53, S. 62. 1905.

[3]) Dixon, W. E. u. Fr. Ransom: In Heffters Handb. d. exp. Pharmakol. Bd. II, S. 746. Berlin 1924.

[4]) Bainbridge: Zitiert nach Dixon u. Ransom.

[5]) Keuchel: Inaug.-Dissert. Dorpat 1868.

[6]) Heidenhain, R.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 5, S. 309. 1872.

[7]) Bunch, J. L.: Journ. of physiol. Bd. 25, S. XII. 1900.

[8]) Langley, J. N.: Journ. of physiol. Bd. 11, S. 123. 1890.

[9]) Carlson, A. F.: Americ. journ. of physiol. Bd. 19, S. 409. 1907.

[10]) Ewing, E. M.: Zitiert auf S. 1430.

[11]) Arima, H.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 83, S. 1. 1918.

[12]) Dale, H. u. P. Laidlaw: Journ. of physiol. Bd. 43, S. 196. 1911.

nicotinisierten Tier ist infolgedessen Pilocarpin noch wirksam, während die psychische Sekretion fortfällt [Dixon[1])]. Ob beim Tabakrauchen diese Wirkung in Frage kommt, ist noch nicht ganz sicher. Beim Tabakkauen dürften die Bewegungen und lokalen Wirkungen die Speichelsekretion stark anregen.

Das sympathische Reizgift Adrenalin bedingt eine Vermehrung der Speichelsekretion [Langley[2])]. Nach Barcroft[3]) und Piper wird bei Verabreichung des Adrenalins erst eine Steigerung des Blutdrucks und dann die Erhöhung der Sekretion hervorgerufen, die ihren Höhepunkt dann erreicht, wenn der Blutdruck zurückgeht. Die erhöhte Durchströmung der Drüse ist von Wert, und die Erweiterung der Gefäße bleibt länger bestehen als die Sekretion. An der Katze ist durch Versuche der genannten Forscher eine Steigerung des Sauerstoffverbrauchs der Drüse festgestellt worden.

Bei lokaler Einwirkung unterdrückt Adrenalin infolge der anämisierenden Wirkung die Absonderung, die nach Chordareizung auftritt [Bottazzi[4]) und Mitarbeiter].

Hypophysenextrakt bedingt nach Solem und Lommen[5]) eine Verminderung der Sekretion infolge Lähmung der sekretorischen Nerven und durch seine vasokonstriktiven Wirkungen. Von den Alkaloiden Strychnin, Cocain, Apomorphin[6]) wird Erregung der Speichelabsonderung berichtet. Man könnte sich vorstellen, daß es sich dabei um eine Erregung der Speichelzentren handelt. In dieselbe Reihe von Giften gehört wohl auch das Picrotoxin [Gruenwald[7])].

Morphin kann nach Guinard[8]) bei Hund und Katze nach intravenöser und subcutaner Einverleibung die Speichelabsonderung bedeutend erhöhen, während beim Menschen die Wirkung nur unbedeutend ist. Auch hier ist eine zentrale Wirkung wahrscheinlich, da nach Chordadurchschneidung die Sekretion aufhört.

Das Neu-Cesol bedingt bei parenteraler Einverleibung eine Erhöhung der Speichelabsonderung ohne Erhöhung des Fermentgehaltes [Umber[9]), Lammers[10])]. Die Wirkung ähnelt zweifellos der des Pilocarpins, denn das Cesol und Neu-Cesol sind synthetisch gewonnene Derivate des Arecolins, das in die Gruppe des Pilocarpins gehört.

Von anorganischen Substanzen, die eine Vermehrung der Speichelabsonderung hervorrufen können, seien erwähnt: das Barium-Ion [Wertheimer und Boulet[11])] und das Quecksilber, das bei chronischer Einverleibung starken Speichelfluß hervorruft, der mit schweren Veränderungen, trüber Schwellung und Nekrose verbunden sein kann [Giani[12])].

Husemann[13]) führt unter den speicheltreibenden Mitteln, Sialogoga, noch Gold, Antimon, Salpetersäure und Digitalin an.

[1]) Dixon, W. E.: In Heffters Handb. d. exp. Pharmakol. Bd. II, S. 656. 1924.
[2]) Langley, J. N.: Journ. of physiol. Bd. 27, S. 237. 1901/02.
[3]) Barcroft, J. u. H. Piper: Journ. of physiol. Bd. 44, S. 359. 1912.
[4]) Bottazzi, E., W. D'Errico u. G. Jappelli: Biochem. Zeitschr. Bd. 7, S. 431. 1908.
[5]) Solem, G. O. u. P. A. Lommen: Americ. journ. of physiol. Bd. 38, S. 339. 1917.
[6]) Vgl. darüber A. Vulpian: Leçons de thérapeutique Bd. IV, S. 438. Paris 1893. — Harnack, E.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 2, S. 254. 1874. Nach Heffters Handb. d. exp. Pharmakol. Bd. II, S. 450. Berlin 1924.
[7]) Gruenwald, H. Fr.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 60, S. 249. 1909.
[8]) Guinard, L.: Lyon méd. Bd. 27, Nr. 35. 1895; zit. nach R. Kobert: Lehrb. d. Intoxikation, S. 246. Stuttgart 1902.
[9]) Umber, F: Therap. d. Gegenw. Nr. 4, S. 121. 1919.
[10]) Lammers, F.: Dissert. Berlin. 1923.
[11]) Wertheimer, E. u. E. Boulet: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 71, S. 60. 1911.
[12]) Giani, E.: Sperimentale Bd. 66, S. 551. 1912.
[13]) Husemann, Th.: Handb. d. Toxikologie. Berlin 1862.

Eine *reflektorische* Erregung der Speichelabsonderung wird durch Alkohol hervorgerufen. Der abgesonderte Speichel soll nach CHITTENDEN[1]) und Mitarbeitern stark an anorganischen und organischen Substanzen angereichert sein und viel alkalisch reagierende Salze und größere Mengen Ferment enthalten. Äther ruft einen sehr stark mucinhaltigen Speichel hervor. Bitterstoffe, Säuren und Salze sollen eine reflektorisch bedingte Sekretion auf dem Wege der Chorda hervorrufen[2]). Bittere und süße Substanzen wirken nach HEIMANN[3]) nur von der Zungenwurzel aus, chemische Reize auch von der Zungenspitze.

Die Speicheldrüsen sind für manche Substanzen Stätte der *Ausscheidung*. Allerdings sind die Mengen im allgemeinen gering. Durch die Speicheldrüsen werden ausgeschieden Morphin [ROSENTHAL[4])], Harnstoff [JAPPELLI[5])] Antipyrin [BOT[6])]. Von anorganischen ist Blei bei chronischer Vergiftung nach Pilocarpininjektion im Speichel nachweisbar [POUCHET[7])]. Arsen dagegen konnte nicht aufgefunden werden. Quecksilber läßt sich nach OPPENHEIM[8]) und GIANI[9]) im Speichel nachweisen. Phosphorsaures Natron tritt ohne Beschleunigung der Sekretion [FINZEY[10])]. Natriumsulfat mit Verstärkung der Speichelabsonderung in den Speichel über [FERRARI[11])]. ELLENBERGER[12]) zeigte, daß das mit der Nahrung aufgenommene Kochsalz beim Pferd durch die Speicheldrüsen ausgeschieden wird. Jodkali tritt nach den Beobachtungen von MARCHESINI[13]) in das Sekret über.

Die Drüsen der Mundschleimhaut und die der Zunge sind Schleimdrüsen. Nur die an der Zungenspitze des Menschen gelegene Drüse besteht aus Schleim- und Speicheldrüsenläppchen. Diese BLANDIN-NUHNsche Drüse ist also eine gemischte Drüse. Über ihre pharmakologische Beeinflussung ist wenig bekannt; es kann angenommen werden, daß sie sich ungefähr ähnlich verhalten wie die Speicheldrüsen, vor allen Dingen, daß sie durch örtlich reizende Substanzen zur Sekretion angeregt werden. Unter diesen werden der Alkohol und die ätherischen Öle der Gewürze zweifellos eine große Rolle spielen.

II. Magensaftsekretion.

Die Untersuchung der Beeinflussung der Magensaftsekretion durch Pharmaka läßt sich exakt durchführen an Tieren, denen eine Magenfistel nach HEIDENHAIN und PAWLOW angelegt worden ist. Beim Menschen muß die Ausheberung des Magensaftes Aufschluß über die Tätigkeit geben.

Eine Anregung der Saftsekretion und dadurch Förderung der Verdauung hat man von alters her einer Gruppe indifferenter Substanzen zugeschrieben, die unter dem Namen Bitterstoffe zusammengefaßt werden: Radix Gentianae, Lignum Quassiae, Radix Colombo, Rhizoma Calami, Cortex Condurango u. a. in Form von Extrakten, Infusen und Tinkturen; ferner Tct. amara, Tct. nucis

[1]) CHITTENDEN, R. H. u. A. N. RICHARDS: Americ. Journ. of Physiol. Bd. 1, S. 461. 1898. — CHITTENDEN, R. H., L. D. MENDEL u. H. C. JACKSON: Ebenda, S. 164.
[2]) MEYER, H. H. u. R. GOTTLIEB: Zitiert auf S. 1430.
[3]) HEIMANN: Russki wratsch 1903, S. 17.
[4]) ROSENTHAL, J.: Berlin. klin. Wochenschr. 1893, Nr. 49.
[5]) JAPPELLI, A.: Arch. ital. de biol. Bd. 52, S. 91. 1910.
[6]) BOT, P. E.: Dissert. Amsterdam 1906.
[7]) POUCHET, A. G.: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 89, S. 249. 1879.
[8]) OPPENHEIM, M.: Arch. f. Dermatol. u. Syphilis Bd. 56, S. 339. 1903.
[9]) GIANI: s. o.
[10]) FINZEY: Zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 32, S. 387. 1902.
[11]) FERRARI: Zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 32, S. 388. 1902.
[12]) ELLENBERGER: Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 22, S. 79. 1896.
[13]) MARCHESINI, R.: Soc. zool. ital. Bd. 15, S. 6. 1906.

vomicae, Tct. absinthii. Von ihnen wurde eine direkte Einwirkung auf die Magendrüsen angenommen. Exakte Versuche mit der Fistelmethode und Scheinfütterung haben ergeben, daß die Amara in der Tat imstande sind, die Produktion an Magensaft zu heben. So konnte z. B. Tschagowetz[1]) nach Eingabe von Extractum Quassiae aqu. (0,1 -0,25) eine Steigerung der Magensaftproduktion von 13—25% nachweisen, Strahesco[2]) eine solche von 15—40% nach Verabreichung von 0,25 Extr. Quassiae, 0,35 Extr. amarum oder 10—15 Tropfen Tct. amara. Wie aus den Versuchen der genannten Autoren, ferner aus denen von Kotljar[3]), Moorhead[4]), Bonanni[5]) u. a. hervorgeht, beruht die sekretionssteigernde Wirkung der Amara nicht auf unmittelbarer Einwirkung auf die Magenschleimhaut; denn die Wirkung war nur zu erzielen, wenn das Bittermittel auf die Schleimhaut der Mundhöhle einwirkte. Wurde das Mittel direkt in den Magen gebracht, so blieb die Wirkung aus. Daraus geht hervor, daß der bittere Geschmack von Wichtigkeit ist und daß von der Mundhöhlenschleimhaut aus auf reflektorischem Wege, vielleicht durch Anregung des Appetites, die Tätigkeit der Magendrüsen ausgelöst bzw. gesteigert wird. Dabei ist von Wichtigkeit, daß mehr oder weniger bald nach der Verabreichung des Bittermittels eine Nahrungsaufnahme erfolgt. Durch Bittermittel allein, ohne Nahrungsaufnahme, läßt sich die Tätigkeit der Magendrüsen nicht anregen. Ebensowenig beeinflussen sie Sekretionsbeginn und Dauer. Lediglich die Stärke der Absonderung wird beeinflußt. Weiter ist von Bedeutung Gabengröße und Zeitpunkt der Einverleibung. Strahesco[2]) hat gezeigt, daß dieselben Mittel, die eine Steigerung der Saftabgabe bis zu 40% hervorriefen, in der drei- bis vierfachen Gabe das Gegenteil bewirkten, nämlich eine Einschränkung der Sekretion und Abneigung gegen Nahrungsaufnahme mit sehr langsamer Erholung [ähnlich auch Liefschütz[6])]. Gleichzeitig mit der Nahrung verabreicht, wirken die Bitterstoffe geradezu ungünstig auf die Saftproduktion. Die günstigste Wirkung läßt sich erzielen, wenn sie $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde vor der Mahlzeit verabreicht werden [Reichmann[7]), Liefschütz, Bonanni]. Mit der Menge des abgesonderten Sekretes geht auch eine Zunahme der Salzsäure und der digestiven Kraft des Saftes einher. Ein bemerkenswerter Unterschied in der Wirkung scheint zwischen den einzelnen Mitteln nicht zu bestehen. Wichtig sind noch die Angaben von Moorhead, die ebenso wie die Erfahrungen Pawlows zeigen, daß die erwähnten Wirkungen nur bei magenkranken bzw. kachektischen Tieren auftreten, nicht aber bei gesunden.

Ähnlich ist die Wirkung der Aromatica, z. B. Cortex Cinnamomi und Fol. Menth. pip. Träger der Wirkung sind hier die ätherischen Öle. Bemerkenswert ist, daß einige dieser Substanzen auch von der Darmschleimhaut aus auf reflektorischem Wege die Magensaftsekretion zu beeinflussen vermögen [Wallace und Jackson[8])].

Von den Genußmitteln vermögen Alkohol und das Coffein im Kaffee und Tee auf die Sekretion einzuwirken.

Vom Alkohol ist bekannt, daß er in verdünnter Form sowohl vom Magen selbst, als auch von der Darmschleimhaut aus die Magensekretion steigern kann

[1]) Tschagowetz, W.: Arb. d. Ges. russ. Ärzte, März 1906.
[2]) Strahesco, N. D.: Russkij wratsch 1905, Nr. 12.
[3]) Kotljar, E.: Russkij wratsch 1895, Nr. 47 u. 48.
[4]) Moorhead, L. D.: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 7, S. 5, 577 n. Chem. Zentralbl. Bd. 1, S. 801. 1916.
[5]) Bonanni, A.: Boll. d. reale accad. med. di Roma Bd. 31. 1905 u. Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. Bd. 4, S. 453. 1905.
[6]) Liefschütz, M.: Allg. med. Zentralztg. Bd. 75, S. 1—4, 22—26. 1906.
[7]) Reichmann, N.: Polska gazeta lekarska 1887, Nr. 51.
[8]) Wallace, G. B. u. H. C. Jackson: Americ. journ. of physiol. Bd. 8, S. 17. 1903.

[Wallace und Jackson, Ehrmann, Frerichs, Cl. Bernard, Spiro u. a.[1])]. In konzentrierter Form und in großen Gaben bewirkt er jedoch eine Verminderung der Sekretion. Die Steigerung der Sekretion bezieht sich sowohl auf die Saftmenge als auch auf die Salzsäureproduktion, jedoch nicht auf die Pepsinbildung. Beim normalen Magen kann eine lange Nachwirkung stattfinden, die schädlich zu sein scheint [Zitowitsch[2])]. Auch Pekelharing[3]) berichtet über Schädigung der Drüsentätigkeit nach lange fortgesetzter Einwirkung. Danach ist besonders die Pepsinabsonderung vermindert, während die Salzsäuresekretion keinen Schaden erleidet.

Kaffee steigert am Magenfistelhund kurze Zeit, aber erheblich, Menge und Acidität des Magensaftes. Die Wirkung soll weder durch Coffein, noch durch die Gerbsäure bedingt sein. Es wird angenommen, daß sie an die empyrheumatischen Substanzen geknüpft ist [Pincussohn[4])].

Mit Tee führte Sasaki[5]) an Hunden Versuche aus, aus denen ein beträchtlicher hemmender Einfluß starker Teeaufgüsse ersichtlich ist, der sowohl die Menge als die Acidität des Magensaftes betrifft. Ob Tee in geringer Konzentration anders wirkt, wurde nicht untersucht, aber für möglich gehalten.

Das Nicotin soll anregend auf die Drüsentätigkeit des Magens wirken.

Die Mucilaginosa, Stärkearten, Pflanzenschleime und Gummiarten, dürften durch eine Abschwächung normaler chemischer und physikalischer Reize durch die Ingesta auf die Magenschleimhaut die Sekretion der Drüsen hemmen.

Die saftmindernde Wirkung von Tierkohle und Bolus alba ist eine Folge ihrer Adsorptionsfähigkeit. Eine Beeinflussung der Sekretion selbst liegt nicht vor, lediglich eine adsorptive Bindung der sezernierten Salzsäure. Eine Steigerung der Sekretion könnte allerdings dadurch eintreten, daß die Magenschleimhaut dem Säureverlust durch vermehrte Abscheidung von Salzsäure weitgehend nachkommt [s. Strauss[6])].

Die Gifte des autonomen Nervensystems entfalten gut charakterisierte Wirkungen auf die Drüsensekretion des Magens. In dem Grade als die Fundusdrüsensekretion vom N. vagus aus gesteuert wird, kann sie durch Atropin gehemmt, durch Pilocarpin, Physostigmin, Muscarin, Cholin gefördert werden. Atropin [0,001 g subcut.) setzt beim Menschen die Menge des abgesonderten Verdauungssaftes herab; dabei wird die Salzsäureabsonderung stärker vermindert gefunden als der Pepsingehalt [Riegel, Pironne, Schiff, Aldor[7])]. Nach Ehrmann[8]) erfolgt zunächst geringe Steigerung der Sekretion, später Verminderung. Bei größeren Dosen kann die Magensaftsekretion vollständig stillgelegt werden [Keeton, Luckhardt und Koch[9])].

[1]) Ehrmann, R.: Internat. Beitr. z. Pathol. u. Therap. d. Ernährung Bd. 3, S. 382. 1913. — Frerichs, Fr. Th.: Wagners Handwörterb. d. Physiol., zit. nach Kochmann in Heffters Handb. d. Pharmakol. Berlin 1924. — Bernard, Cl.: Les effets des substances toxiques. Ebenda. — Spiro, R.: Münch. med. Wochenschr. 1901, S. 1871.

[2]) Zitowitsch, N. C.: Ber. d. milit.-med. Akad. Petersburg Bd. 61. Sept. 1906.

[3]) Pekelharing, C. A.: Handel. van het 11. vlamsche Natur- u. Geneesk. Kongr. S. 169.

[4]) Pincussohn, L.: Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 1248 u. Zeitschr. f. phys. u. diät. Therap. Bd. 11. 1907.

[5]) Sasaki, T.: Berlin. klin. Wochenschr. 1915, S. 1517.

[6]) Strauss, H.: Dtsch. med. Wochenschr. 1916, S. 36.

[7]) Riegel, F.: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 37, S. 381. 1899. — Pironne: Rif. med. Bd. 19, S. 29. — Aldor, L.: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 40, S. 248. 1900. — Schiff, A.: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 6, S. 133. 1900.

[8]) Ehrmann, R.: Internat. Beitr. z. Pathol. u. Therap. d. Ernährungsstörung. Bd. 3, S. 382. 1912.

[9]) Keeton, Ph. W., A. B. Luckhardt u. F. C. Koch: Americ. journ. of physiol. Bd. 51, S. 469. 1920.

Pilocarpin bewirkt eine reichliche Sekretion von Verdauungssaft. Acidität und Fermentgehalt stehen dabei in direktem Verhältnis zur Stärke der Absonderung und sind nicht vermindert. Im ganzen erfolgt die Wirkung nicht so schnell wie die der Speicheldrüsenerregung [Zitowitsch, Santangelo, Pewsner[1])].

Adrenalin innerlich und intravenös führt nach Yukawa[2]) am Menschen und Hund zu Vermehrung des Magensaftes und des Gehaltes an freier Salzsäure, mit Ausnahme von Fällen, die schon normalerweise keine freie Salzsäure aufweisen [Carcinom]. Bei gleichzeitiger Anwendung von Adrenalin und Atropin wird die hemmende Wirkung des letzteren aufgehoben und Adrenalin wirkt allein. Hess und Gundlach[2]) sahen auf Adrenalin eine Abnahme der Sekretion; ob als Folge der Vasokontriktion oder als unmittelbare Wirkung, ist nicht entschieden. Alpern ist geneigt, die Anämie für die Hemmungswirkung verantwortlich zu machen[2]).

Thymus- und Thyreoideapräparate, sowie Pankreasextrakt bewirken nach parenteraler Einverleibung eine Zunahme der Sekretion mit Steigerung der Acidität und Proteolyse [Boenheim, Rogers[3])]. Hypophysenextrakt erwies sich als stark sekretionshemmend (Rogers, Alpern).

Nach Hess und Gundlach, Popielski u. a. fördert Histamin die Magensaftsekretion in hohem Maße.

Morphin wirkt in mittelgroßen Dosen sowohl beim Hund als beim Menschen sekretionssteigernd, und zwar auch bei leerem Magen. Der Wirkung kann ein Latenzstadium vorangehen, bzw. im Anfang die Sekretion etwas gehemmt sein [F. Riegel, Bickel und Pincussohn[4])]. Kleine Dosen, sowie sehr große, hemmen die Sekretion [Hornborg[5])]. Bei längerem Morphiumgebrauch soll die Acidität abnehmen, dagegen die Menge des Magensaftes vermehrt sein; letzteres wahrscheinlich infolge Beeinträchtigung der Motilität [Holsti[6])]. Opium und Codein rufen nur geringe Steigerung hervor. Apocodein zeigt erst Steigerung, dann intensive Hemmung, nach der auch Pilocarpin keine Sekretion mehr hervorruft [Ehrmann[7])].

Eine Wirkung des Coffeins auf die Sekretion ist nicht bekannt.

Strychnin vermehrt sowohl die Menge, als auch die Acidität des abgeschiedenen Magensaftes [Hayem[8])]. Ehrmann dagegen konnte vom Strychnin, so wie es therapeutisch gegeben wird, keine Steigerung der Sekretion sehen.

Chinin hemmt die Magensaftproduktion beträchtlich. Die Wirkung hält tagelang an [Klocmann[9])].

Digitalis ruft nach demselben Autor ebenfalls vorwiegend Hyposekretion hervor.

[1]) Zitowitsch, H.: Botkins Krankenhauszeitung 1902, Nr. 26 u. 27; zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 30, S. 262. 1900. — Santangelo la Seta, G.: Riv. di chim. med. e farm. Bd. 1, S. 382. — Pewsner, M.: Biochem. Zeitschr. Bd. 2, S. 339. 1906.

[2]) Yukawa, G.: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 14, S. 166. 1908. — Hess, W. R. u. R. Gundlach: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 185, S. 122. 1920. — Alpern, D.: Biochem. Zeitschr. Bd. 137, S. 507. 1923.

[3]) Boenheim, F.: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 26, S. 74. 1920. — Rogers, J., J. Rahe u. E. Ablahadian: Americ. journ. of physiol. Bd. 39, S. 345.

[4]) Riegel, F.: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 40, S. 347. 1900. — Bickel, A. u. Pincussohn: Sitzungsber. d. preuß. Akad. d. Wiss. Bd. 1, S. 217. 1907.

[5]) Hornborg, A. F.: Skand. Arch. f. Phys. Bd. 15, S. 211. 1904.

[6]) Holsti, H.: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 49, S. 1. 1903.

[7]) Ehrmann, R.: Internat. Beitr. z. Pathol. u. Therap. d. Ernährungsstörung. Bd. 3, S. 382. 1912.

[8]) Hayem, G.: Leçons de thérapeutique Bd. 4, S. 438. Paris 1893.; zit. nach E. Poulsson in Heffters Handb. d. Pharmakol.

[9]) Klocmann, L.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 80, S. 17. 1912.

Von den Präparaten der Salicylsäure wirkten Natrium salicyl. und Salol stark safttreibend, Aspirin weniger [Leichtentritt[1])].

Die Adstringentien (Gerbsäure usw.) bewirken durch Adstringierung bzw. Ätzung der Schleimhaut eine Verringerung der Schleimproduktion. Inwieweit die Funktion der spezifischen Verdauungsdrüsen von ihnen beeinflußt wird, hängt von dem Grad der Tiefenwirkung ab.

Von den Säuren soll die Salzsäure die Sekretionsperiode etwas zu verlängern vermögen, wenn sie nach der Mahlzeit gegeben wurde. Vor der Mahlzeit gegeben, wurde die Saft- und Säureproduktion nicht mehr angeregt als nach der Darreichung einfachen Wassers [Versuche mit Salzsäure und Acidol [Heinsheimer[2])].

Kohlensäure ist ein ausgesprochener Safttreiber. Nicht nur die Menge, auch die Acidität wird gesteigert [Pawlow, Coleschi, Polimanti, Casciani[3])].

Kochsalz fördert gleichfalls die Saftsekretion. Von Bedeutung scheint die Konzentration im Magen zu sein. Physiologische Kochsalzlösungen sind in ihrem Verhalten indifferent. Dagegen haben sowohl hypo- als hypertonische Kochsalzlösungen sekretionssteigernde Wirkung. Sowohl Menge als Acidität des Saftes sind davon betroffen [Piontkowski, Rozenblat[4]), Casciani[3]) u. a.].

Die Alkalicarbonate, Natr. carbonic., Natr. bicarbonic., ferner das Magnesiumoxyd (Mg. usta) bewirken durch Neutralisation eine Verminderung der Salzsäure, die bis zu alkalischer Reaktion des Magensaftes führen kann. Gleichzeitig wirken sie auch sekretionshemmend [Bickel, Heinsheimer, Rozenblat[5]) u. a.].

Calciumcarbonat, Lithiumcarbonat und Lithiumhydroxyd regen (merkwürdigerweise) die Saftsekretion deutlich an [Mayeda[6])].

Natr. sulfuricum [Glaubersalz] und Magnes. sulfuric. (Bittersalz) bewirken starke Hemmung der Sekretion. Die Wirkung ist an das Sulfation gebunden [Heinsheimer, Bickel, Pewsner, Sasaki u. a.[7])]. Die Versuche von Bickel zeigen, daß nur die Sekretion der Verdauungsbestandteile des Magensaftes gehemmt wird, die Wassersekretion dagegen gesteigert ist.

Jod wirkt stark anregend auf die Magensaftsekretion, wenn es als Ion vorhanden ist [Feigl[8])].

Beim Brom ist das Gegenteil der Fall, es lähmt die Sekretion. Bromnatrium wirkt stärker lähmend als Bromeiweißpräparate (Bromglidine). Vorhergehende Reizung war nicht zu beobachten [Togami[9])].

Arsen, sowohl in anorganischer als auch in organischer Form, steigert die Saftsekretion, in letzterer etwas schwächer. Auch die Sekretionszeit wird verlängert. Arsen und Eisen scheinen sich in ihrer Wirkung auf die Sekretionssteigerung gegenseitig aufheben zu können (Feigl, Leichtentritt, Klocmann).

Phosphor soll regelmäßig mit dem Fortschreiten der Vergiftung die Sekretion und die Salzsäuremenge vermindern [Minami[10])].

[1]) Leichtentritt, B.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 104. S. 154. 1919.

[2]) Heinsheimer, F.: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 12, S. 107. 1906.

[3]) Pawlow: Ergebn. d. Physiol. Bd. 1, S. 246. 1902. — Coleschi, L.: Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. Bd. 4, S. 303, 1505. — Polimanti, O.: Ebenda Bd. 4, S. 289. 1905. - Casciani, P.: Ebenda Bd. 5, S. 152. 1906.

[4]) Piontkowski, L. Ph.: Dissert. Petersburg 1906. — Rozenblat, H.: Biochem. Zeitschr. Bd. 4, S. 500. 1907.

[5]) Bickel, A.: Berlin. klin. Wochenschr. Jg. 28, S. 869. 1905. — Heinsheimer, F.: Med. Klin. 1906, Nr. 4.

[6]) Mayeda, M.: Biochem. Zeitschr. Bd. 2, S. 332. 1906.

[7]) Bickel, A.: Berlin. klin. Wochenschr. Jg. 43, S. 42. 1906. — Pewsner, M.: Biochem. Zeitschr. Bd. 3, S. 413. 1907. — Sasaki, K.: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 12, Nr. 3. 1906.

[8]) Feigl, J.: Biochem. Zeitschr. Bd. 8, S. 467. 1908.

[9]) Togami: Biochem. Zeitschr. Bd. 13, S. 112. 1908.

[10]) Minami, D.: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 108, Nr. 1, S. 13.

Von den Metallen sollen Eisen, Mangan und Aluminium in metallischer Form fähig sein, die Magensaftproduktion anzuregen und zu steigern. Die Ursache wird in ihrer leichten Löslichkeit in verdünnter Säure gesucht. Die Erregung findet wohl kaum durch die gebildeten Metallionen, sondern durch Wasserstoff in statu nascendi statt, der als Gas ähnlich wie CO_2 wirkt und den Sekretionsreiz abgibt. Andere Metalle, die mit verdünnter Salzsäure wenig oder kaum Wasserstoff bilden, verhalten sich der Magensekretion gegenüber indifferent (Wismut, Silber, Gold).

Kolloidale Lösungen von Silber, Quecksilber, Wismut, Gold, Platin, Palladium, in den Magen gebracht, bewirken ausnahmslos eine Steigerung des Saftflusses. Dabei sinkt die Acidität etwas, während der Pepsingehalt ansteigt. Da dieselben Metalle in ionaler und in Metallform die Magensaftsekretion hemmen oder unbeeinflußt lassen, fassen Feigl und Rollet[1]) die Wirkung als „generelle" Wirkung des kolloiden Zustandes auf.

Werden die Schwermetalle dem Magen in ionaler Form einverleibt, so scheinen sie hemmend auf die Magensaftsekretion einzuwirken. Ob ihnen in geringer Konzentration eine fördernde Wirkung zukommt, ist nicht bekannt.

Eisen in ionaler Form hemmt die Magensaftsekretion sehr stark und schränkt ihre Zeitdauer deutlich ein [Feigl[2])], gleichgültig, ob es mit anorganischen oder, wie im Ferrum lacticum [Klocmann[3])], mit organischen Anionen verbunden ist. In kolloidaler Form, als Ferrihydroxyd, verhält es sich beinahe indifferent. Nach Leichtentritt[4]) scheint übrigens ein Antogonismus der Wirkung zwischen Eisen und Arsen zu bestehen. In gewissem Maße vermag das Eisen die sekretionsfördernde Wirkung des Arsens aufzuheben.

Ähnlich wie Eisen verhält sich Mangan in ionaler Form (Feigl).

Silber in Form des Argentum nitricum (dreimal täglich 0,005—0,03) führt in den geringen Mengen zu einer Sekretionssteigerung, in den größeren zur Herabsetzung [Baibakoff[5])].

Die Wirkung der therapeutisch gebrauchten Mineralwässer ist die Resultante der in ihnen enthaltenen wirksamen Komponenten. Sekretionsfördernd wirken: Säuerlinge (CO_2), Kochsalzwässer (NaCl), alkalisch-muriatische Wässer ($NaHCO_3 + NaCl$].

Sekretionshemmend wirken die alkalisch-salinischen und die rein alkalischen Wässer.

Aus dem Gehalt an hemmenden und fördernden Komponenten ist die Vielseitigkeit in der Wirkung der Mineralwässer erklärlich [Bickel, Casciani, Coleschi, Pewsner, Sasaki u. a.[6])].

III. Darmdrüsen.

Der Darmsaft, der beim Menschen von den spärlichen Brunnerschen und zahlreichen Lieberkühnschen Drüsen abgesondert wird, enthält außer den Fermenten noch Schleim in kolloider Lösung. Die Abhängigkeit der Sekretion vom Nervensystem ist noch nicht einwandfrei erhellt. Mit Hilfe von pharmakologischen Methoden aber kann zum mindesten die Wirksamkeit des Vagus bewiesen werden.

[1]) Feigl, J. u. A. Rollet: Biochem. Zeitschr. Bd. 8, S. 145. 1908.
[2]) Feigl, J.: Biochem. Zeitschr. Bd. 6, S. 17 u. 47. 1907.
[3]) Klocmann, L.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 80, S. 17. 1912.
[4]) Leichtentritt, B.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 104, S. 154. 1919.
[5]) Baibakoff, A.: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 12, S. 54. 1906.
[6]) Casciani, P.: Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. Bd. 4, S. 7.

Schon Vella[1]) konnte zeigen, daß unter Einwirkung von Pilocarpin die sonst rosafarbige Schleimhaut rot und strotzend wird, gelbe Fleckchen auf der Schleimhaut auftreten und Epitheldetritus hervorkommt, und schließlich der Darmsaft tropfenweise aus der Vellafistel abfließt. Auch Massloff[2]) kam zu ähnlichen Ergebnissen. Nach den Versuchen von Wakabajashi[3]) besitzt das Pilocarpin aber nur eine unregelmäßige Einwirkung auf die Drüsentätigkeit des Dickdarms.

Die durch Vagusreizung von Sawitsch[4]) und Ssosherstwenskij beobachtete Dünndarmsekretion läßt sich durch Atropin nicht aufheben, aber doch verringern, indem die Saftmenge kleiner wird und die Menge der Fermente sich vermindert (Kinase und Erepsin). Nach Mendel[5]) wird die Absonderung des Darmsaftes durch Morphin gehemmt, und auch aus den Versuchen von Padtberg[6]) läßt sich diese Hemmungswirkung ersehen. Die Einwirkung anderer Alkaloide ist offenbar nur selten untersucht worden. Von Carnot, Koskowski und Libert[7]) wurde ein Einfluß des Histamins auf die Drüsentätigkeit des Darmes und die Fermentwirkung nicht mit Sicherheit festgestellt. Von den inneren Sekreten hat das der Schilddrüse nach den Untersuchungen von Nürenberg[8]) und Marbé[9]) einen fördernden Einfluß auf die Darmsaftsekretion, gleichgültig ob Schilddrüsensubstanz oder Jodthyreoglobulin zur Verwendung kam. Im Gegensatz dazu war Jodkalium unwirksam. Zu diesen Ergebnissen stimmt gut die Tatsache, daß die Exstirpation der Schilddrüse mit und ohne Epithelkörperchen eine starke Verminderung der Darmsaftabsonderung hervorruft [Artom[10])]. Nach Versuchen von Mironescu[11]) haben salzsaure Auszüge aus Oesophagus, Magenfundus, Pylorus, Duodenum, Dickdarm, Speicheldrüsen, Leber und Nebenniere einen fördernden Einfluß auf die Darmsaftsekretion beim Hunde, während die Auszüge von Muskeln, Herz, Gehirn und Pankreas ohne Wirkung sind.

Die Einführung von Alkalien in eine Darmschlinge bedingt eine starke Zunahme der Darmsaftsekretion, die durch Einwirkung von Gerbsäure außerordentlich stark gehemmt werden kann; zum mindesten wird nach den Versuchen von Frey[12]) die Schleimabsonderung, die durch Sodalösung hervorgerufen wird, durch 1 proz. Tanninzusatz so gut wie vollständig aufgehoben. Die Stopfwirkung des Tannins wird wenigstens zum Teil auf diese Behinderung der Schleimabsonderung zurückgeführt. Daß die übrigen Adstrigentien in ähnlicher Weise wirken, kann angenommen werden. Die Verminderung der Schleimabsonderung läßt sich durch die eiweißfällende Wirkung der Adstrigentien erklären, vgl. darüber Meyer-Gottlieb[13]).

[1]) Vella, L.: Moleschotts Untersuchungen Bd. 13, S. 14. 1881; nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 11, S. 173. 1881.

[2]) Massloff: Untersuch. d. physiol. Inst. Heidelberg Bd. 2, S. 300. 1878; bei Rosemann: Lehrb. d. Physiol. d. Menschen. 15. Aufl., S. 297. Berlin-Wien 1919.

[3]) Wakabajashi, T.: Internat. Beitr. z. Pathol. u. Therap. d. Ernährungsstörungen Bd. 2, S. 507. 1911.

[4]) Sawitsch u. Ssoshenstwenskij: Nach Ber. f. d. ges. Physiol. Bd. 15, S. 78. 1922.

[5]) Mendel, L.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 63, S. 426. 1896.

[6]) Padtberg, J. H.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 129, S. 476. 1909; Bd. 139, S. 318. 1911.

[7]) Carnot, A., W. Koskowski u. E. Libert: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 670. 1922.

[8]) Nürenberg, A.: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 25, S. 1170, 1911.

[9]) Marbé, S.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 70, S. 1028. 1912.

[10]) Artom: Arch. di fisiol. Bd. 20, S. 369. 1922.

[11]) Mironescu, Th.: Internat. Beitr. z. Pathol. u. Therap. d. Ernährungsstörungen Bd. 1, S. 194. 1910.

[12]) Frey, E.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 123, S. 491. 1908.

[13]) Meyer u. Gottlieb: Die experimentelle Pharmakologie. 7. Aufl., S. 258. Berlin-Wien 1925.

Eine Vermehrung der Darmsaftsekretion ist auch durch chemische Reizung aller Art lokal angewendeter Substanzen möglich. So rufen Salzsäure, anisotonische Salzlösungen, Senföl, die Absonderung eines mucin- und fermentarmen Saftes hervor [Leper[1])]. Derartige örtliche Reize sind die Vorstufe einer stärkeren Entzündung, wenn die Reize in zu hoher Konzentration oder zu lange angewandt werden. Diese Entzündungen gehen mit einer vermehrten Ausscheidung von Kochsalz einher. Es ist sehr interessant, daß Magnesiumsulfat an und für sich einen solchen entzündlichen Reiz auf die Darmschleimhaut nicht ausübt, aber bei Zusatz von Kochsalz eine überaus starke Entzündung hervorbringt [Kionka[2])]. Entzündliche Zustände des Darmes können durch eine Reihe von Abführmitteln, die man als Drastica bezeichnet, hervorgebracht werden. Die Vermehrung der Flüssigkeit im Innern des Darmes, die allerdings nicht allein durch eine erhöhte Sekretion der Darmdrüsen bedingt ist, unterstützt die abführende Wirkung der Drastica. Ob die milderen Abführmittel, wie Calomel, Ricinusöl und Cascara sagrada imstande sind, die Sekretion zu vermehren und die Menge der Fermente zu erhöhen, wird nicht eindeutig beantwortet. Romanow[3]) nimmt eine Erhöhung der Funktionstätigkeit der schleimbildenden Zellen ohne jede krankhafte Veränderung des Darmes an, während Alessandro[4]) in zahlreichen Versuchen am Hund einen starken Einfluß auf die Darmsaftsekretion und keinesfalls auf den Gehalt des Dünndarmes an Secretin und Enterokinase beobachten konnte. Er benutzte für seine Versuche Calomel, Ricinusöl, Magnesiumsulfat und die Brechmittel Apomorphin, Ipecacuanhawurzel und Brechweinstein in therapeutischen Gaben.

Manche der reizenden Stoffe sind imstande, eine Vermehrung der Secretinabsonderung herbeizuführen. Zu diesen Substanzen gehören nach den Versuchen von Fleig[5]) das Chloralhydrat, die Salzsäure und andere Mineralsäuren [Frouin[6])], die organischen Säuren, Seifenlösungen, Äther, wahrscheinlich auch Alkohol bei unmittelbarer Anwendung auf die Darmschleimhaut. Bei Einnahme von Alkohol und alkoholischen Getränken in den Magen wird aber der Alkohol schon hier resorbiert, so daß nur noch sehr wenig in den Darm gelangt und infolgedessen eine lokale Einwirkung auf die Darmdrüsen nicht mehr stattfindet. Der resorbierte Alkohol besitzt aber keine Einwirkung auf die Darmsaftabsonderung [Chittenden[7])].

Der Darm dient ebenso wie der Magen auch als Ausscheidungsstätte für körperfremde Substanzen. Inwieweit die Drüsen des Darmes selbst an dieser Ausscheidung beteiligt sind, ist kaum Gegenstand der Untersuchung gewesen. Zumeist begnügte man sich damit, den Kot auf körperfremde Substanzen zu untersuchen, die parenteral in den Organismus eingeführt worden waren. Natürlicherweise läßt sich dabei nicht unterscheiden, in welchem Darmabschnitt, Magen, Dünn- oder Dickdarm, und durch welche Drüsen das chemische Agens eliminiert worden ist. Daß Schwermetalle, z. B. Wismut, Eisen, durch die Drüsen des Dickdarmes ausgeschieden werden, ist wohl sichergestellt; vgl. Quincke, Meyer und Steinfeld[8]). Vom praktisch-therapeutischen Standpunkt aus ist die Frage,

[1]) Leper, G. M.: Dissert. Petersburg 1904; Biochem. Zentralbl. Bd. 2, S. 1573. 1904.
[2]) Kionka, H.: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 17, S. 98. 1914.
[3]) Romanow, A.: Arch. ital. de biol. Bd. 57, S. 121. 1912.
[4]) Alessandro, G.: A. Acc. Pel. 1904; nach Biochem. Zentralbl. Bd. 3, S. 527. 1904/05.
[5]) Fleig, C.: Arch. gén. de méd. 1903, S. 1473.
[6]) Frouin, A.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 56, S. 461. 1904.
[7]) Chittenden R. H., L. B. Mendel u. H. C. Jackson: Americ. journ. of phys. Bd. 1, S. 164. 1898.
[8]) Meyer, H. u. W. Steinfeld: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 20, S. 40. 1886.

ob man mit Abführmitteln eine beschleunigte Ausscheidung des Giftes durch die Darmdrüsen hervorrufen könne, von großer Wichtigkeit. Es wäre dies nicht unwahrscheinlich, da z. B. GENARI[1]) u. a. für das körpereigene Kochsalz die vermehrte Ausscheidung dieser Substanz durch drastische Abführmittel erwiesen hat.

Nach den Versuchen von CHARRIN und CASSIN[2]) ist die Darmschleimhaut befähigt, alkoholunlösliche Gifte, wie z. B. die der Bakterien, auf irgendeine Weise unschädlich zu machen. Der Mechanismus dieser Entgiftung, die nur bei intakter Darmschleimhaut festzustellen ist, ist noch nicht geklärt.

Schließlich sei noch erwähnt, daß MAGNUS-ALSLEBEN[3]) im Darmsekret Substanzen gefunden hat, die bei intravenöser Einverleibung für andere Tiere giftig sind. Es handelt sich mindestens um zwei verschiedene Substanzen, von denen die eine als ein zentral lähmendes Gift, das andere als ein den Blutkreislauf schädigendes erkannt wurde.

IV. Leber.

1. Gallenabsonderung.

Ganz zweifellos ist die äußere Sekretion, die Gallenabsonderung, nicht die wichtigste Tätigkeit der Leber. Da man sie aber lange Zeit dafür hielt und ihre Untersuchung keine größeren Schwierigkeiten zu bereiten schien, so wurde sie pharmakologisch am häufigsten bearbeitet, besonders da man günstige therapeutische Wirkungen bei Gallensteinen und Erkrankungen der Gallengänge auf die gallentreibende Wirkung von Arzneimitteln zurückführen wollte. Es muß aber hervorgehoben werden, daß ein therapeutischer Erfolg ganz andere Ursachen haben kann, so daß die gallentreibende Wirkung manchmal vielleicht nur ein zufälliger gleichzeitiger und unter Umständen gar nicht einmal wichtiger Nebenbefund ist. Daß Gallensteine durch eine vermehrte Gallensekretion fortgeschwemmt werden könnten, ist trotz des niedrigen Sekretionsdruckes doch nicht ganz unwahrscheinlich, da man sich vorstellen könnte, daß ein flotter Sekretionsstrom besonders bei offenem Schließmuskel kleine Steine und Gallengries mit wegnimmt, die sonst vielleicht Anlaß zu größerer Steinbildung gegeben hätten. Man kann sich aber auch vorstellen, daß Steine in einem, durch die gallentreibenden Mittel veränderten Gallensekret zum Teil wenigstens wieder aufgelöst werden.

Die Gallensekretion kann durch pharmakologische Agenzien in der verschiedensten Weise beeinflußt werden: Steigerung und Verminderung der Menge, des Trockenrückstandes, des Gehaltes an Gallenfarbstoff, Gallensäuren, Cholesterin usw. Es ist mehrfach darauf hingewiesen worden [z. B. LEPEHNE[4]) u. a.], daß man unter den Cholagoga unterscheiden müsse: Substanzen, die die Expulsion befördern, und solche, die die Sekretion anregen. BRUGSCH[5]) schlägt für die letzteren den Namen Choleretica vor. Man sollte eigentlich positive und negative Choleretica unterscheiden: denn auch die Einschränkung der Gallensekretion durch pharmakologische Agenzien ist möglich, wenn auch vielleicht Steigerung und Hemmung manchmal nur die Funktion verschiedener Dosierung sein mögen.

Die cholagoge und choleretische Wirkung kann am Tier und Menschen mit Gallenfisteln untersucht werden. Am sichersten wird die choleretische Wirkung

[1]) GENARI, C.: R. Accad. Turin 1907; nach Biochem. Zentralbl. Bd. 7, S. 1948. 1908.
[2]) CHARRIN u. CASSIN: Arch. de physiol. Bd. 28, S. 595; nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 26, S. 391. 1896.
[3]) MAGNUS-ALSLEBEN, E.: Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 6, S. 503. 1905.
[4]) LEPEHNE, G.: Dtsch. med. Wochenschr. 1923, S. 878.
[5]) BRUGSCH, TH. u. H. HORSTERS: Klin. Wochenschr. Jg. 2, S. 1538. 1923.

durch Anlegung einer Fistel des Ductus hepaticus erkannt werden, weil dadurch Gallenblase sowie Ductus cysticus und Choledochus ausgeschaltet sind.

Die sicherste gallentreibende Wirkung entfaltet die Galle selbst, gleichgültig ob die Eigengalle oder die anderer Tiere und Tierarten in den Magendarmkanal eingeführt und vom Dünndarm aufgenommen wird. Seit Schiff[1]) haben eine große Anzahl von Forschern am Hund, Kaninchen, Meerschweinchen und Menschen diesen Befund bestätigen können (Winogradow, Rosenkranz, Prévost und Binet, Paschkis, Nissen, Pfaff und Balch u. a.; Doyon und Dufourt, Specht, van Hengel[2])].

Weiter konnte Petroff[3]) zeigen, daß bei Kaninchen und Hunden mit experimenteller Achylie intravenöse Galleneinführung die Gallensekretion sogleich wiederherstellt, was durch Reizung der N. vagi und N. splanchnici nicht zu erzielen war.

Fast alle eben genannten Untersucher stellten auch fest, daß die Träger der choleretischen Wirkung die Gallensäuren sind [Cholsäure, Taurocholsäure, Glykocholsäure, Dehydrocholsäure, Desoxycholsäure [Wieland[4])], der nach Neubauer[5]) die stärkste gallentreibende Wirkung zukommt. [Specht[2]), Ignatowski, Brugsch und Horsters[6]).] Auch bei intravenöser Injektion sind sowohl die Galle selbst als auch die Säuren zum Teil wirksam. Stransky[7]) fand in Versuchen am Kaninchen, daß sie bei intravenöser Zufuhr rascher und ausgiebiger wirksam sind als bei duodenaler. Die Untersuchungen Neubauers am Kaninchen zeigen, daß die Injektion von Eigengalle die Oberflächenspannung und den spezifischen Trockenrückstand der Galle unbeeinflußt läßt, nach Injektion von Cholsäure, Taurocholsäure und glykocholsaurem Natron die Oberflächenspannung, Dichte und der Trockenrückstand ansteigen und die Desoxycholsäure entweder alle drei Konstanten unbeeinflußt läßt oder die Oberflächenspannung senkt, während Dichte und Trockenrückstand zunehmen. Brugsch findet, daß nach Fütterung von Eigengalle die Oberflächenspannung beim Hunde zunimmt, nach Aufnahme von Desoxycholsäure aber sinkt, worin er einen Beweis dafür sieht, daß die zugeführte Desoxycholsäure auf dem Weg Darm, Pfortader, Leber wieder in der Galle erscheint. Soweit die Literatur zu übersehen ist, hat nur Albu[8]) bei einer Patientin mit Gallenfistel infolge Gallensteinen die choleretische Wirkung gallensaurer Salze nicht beobachtet. Die Gallensäuren sind in großer Anzahl als Arzneimittel allein und in Kombination mit anderen Arzneimitteln als Cholagoga unter geschütztem Namen im Handel vorhanden: Degalol, Ovagol und andere.

Fast ebenso häufig wie die Galle und ihre Bestandteile ist die Salicylsäure, ihr Natriumsalz, sowie das Salol auf gallentreibende Wirkung untersucht worden.

[1]) Schiff, M.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 3, S. 598. 1878.

[2]) Winogradow, A. P.: Arch. f. Anat. u. Physiol. 1908, S. 313. — Rosenkranz: Virchow u. Hirschs Jahresber. Bd. 1, S. 132. 1879. — Prévost u. Binet: Rev. méd. de la Suisse romande 1888, S. 249, 313, 368. — Paschkis: Wien. med. Jahrb. 1884. — Nissen, W.: Diss. med. Obosrenije 1891, Nr. 9. — Pfaff u. Balch: Journ. of exp. med. Bd. 5, S. 1. 1897. — Doyon, M. u. L. Dufourt: Arch. de physiol. norm. et pathol. Bd. 9, S. 562. 1897. — Specht, O.: Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. 129, S. 483. 1923. — van Hengel, L. D.: Nederlandsch tijdschr. v. geneesk., 1. Hälfte 1913, S. 1006.

[3]) Petroff: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 45, S. 424. 1925.

[4]) Wieland, H.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 86, S. 79. 1920.

[5]) Neubauer, E.: Biochem. Zeitschr. Bd. 130, S. 556. 1922; Bd. 146, S. 480. 1924; Klin. Wochenschr. Jg. 3, S. 883. 1924.

[6]) Ignatowski, A. J. u. Monossohn: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 16, S. 237 u. Wratschebnaja gazeta 1913. — Brugsch, Th. u. H. Horsters: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 38, S. 367. 1923; Bd. 43, S. 517 u. Bd. 43, S. 716. 1924.

[7]) Stransky, E.: Biochem. Zeitschr. Bd. 155, S. 256. 1925.

[8]) Albu, A.: Berlin. klin. Wochenschr. 1900, Nr. 39/40.

Aus den weitaus meisten Versuchen geht die choleretische Wirkung der Salicylsäure mit Sicherheit hervor. Rutherford[1]) scheint der erste gewesen zu sein, der mit der Salicylsäure Versuche angestellt hat. In der Folgezeit haben die choleretische Wirkung der Salicylsäure bestätigt: Prévost und Binet[2]), Ignatovski und Monossohn, Petini und Fernandez, Petrowa, Kionka und Frey und viele andere.

Auch die nahe verwandte Benzoesäure hat wohl unzweifelhaft choleretische Wirkung, wenn auch Robson[3]) keinen Einfluß, weder im positiven noch negativen Sinne beobachten konnte. Kionka und Frey[4]), Rutherford, Prévost usw. konnten an Gallenfistelhunden nachweisen, daß die Benzoesäure ebenso wie die Salicylsäure eine Steigerung der Gallensekretion hervorruft.

Die Chinasäure hat beim Hunde keinen Einfluß auf die Gallensekretion. Beim Menschen, bei dem ein großer Teil davon in Benzoesäure umgewandelt wird [C. Stadelmann[5])], wird aber auch nach Verabreichung von Chinasäure eine Sekretionssteigerung zu erwarten sein (Frey und Kionka).

Therapeutisch angewandt und infolgedessen auf cholagoge Wirkung untersucht, wurden auch die ätherischen Öle, insbesondere das Oleum terebinthinae, das im Durandschen Mittel im Verhältnis 1:2 mit Diäthyläther gemischt, gegen Gallensteine angewandt wird, und das Oleum menthae piperitae, dem von Heinz[6]) cholagoge Wirkungen zugesprochen worden sind. Prévost[7]) konnte bei seinen Gallenfistelhunden nach Verabfolgung von Terpentinöl eine Vermehrung der Gallensekretion beobachten, während Robson[8]) sich nicht von einer cholagogen Wirkung überzeugen konnte. Brugsch und Horsters[9]) sprechen auch dem Terpineol eine gewisse choleretische Wirkung zu. Das Pfefferminzöl wurde von Heinz am Frosch und Kaninchen als gallentreibend angesehen. Specht[10]) aber konnte sich von einer solchen Wirkung durch einwandfreie Versuche am Hund nicht überzeugen. Taschenberg[11]) fand bei Versuchen am Menschen mittels Duodenalsonde nach Pfefferminzöl eine Vermehrung des abfließenden Saftes, der gleichzeitig klarer, dünner und goldgelb wurde.

Thymol und Menthol wurde von Petrowa[12]) eine cholagoge Wirkung zugesprochen. Derselbe Autor glaubt auch, daß Phenol unter die gallentreibenden Mittel aufnehmen zu sollen, während Brugsch und Horsters[13]) das Menthol und Isoborneol unter den Substanzen ohne choleretische Wirkung aufzählen. Auch nach Einführung von Guajacol in den Magen (Hund) fand Petrowa[12]) regelmäßig in den ersten zwei Stunden eine Vermehrung der Gallensekretion. Die im Kümmel, Fenchel und Anis enthaltenen ätherischen Öle sind nach Stransky[14]) nur schwache Förderer der Gallensekretion (Versuche an Kaninchen).

[1]) Rutherford u. Vignal: Journ. of anat. a. physiol. Bd. 10/11, S. 61, 623. 1876/77; Brit. med. journ. 1875 u. 1877. — Rutherford, Vignal, Doods: Brit. med. journ. 1878, S. 861, 901, 945; 1879, I, S. 31, 69, 105, 135, 177, 207.
[2]) Prévost u. Binet: Zitiert auf S. 1442.
[3]) Robson, M.: Proc. of the roy. soc. of London Bd. 47, S. 499. 1890.
[4]) Kionka, H. u. E. Frey: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 2, S. 1. 1905.
[5]) Stadelmann, C.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 10, S. 317. 1879.
[6]) Heinz, R.: Therapeut. Monatsh. Bd. 34, S. 356. 1920.
[7]) Prévost: Zitiert auf S. 1442.
[8]) Robson: Zitiert auf S. 1443.
[9]) Brugsch u. Horsters: Zitiert auf S. 1441.
[10]) Specht: Zitiert auf S. 1442.
[11]) Taschenberg, E.: Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 51, S. 1611. 1925.
[12]) Petrowa, M.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 74, S. 429. 1911.
[13]) Brugsch u. Horsters: Zitiert auf S. 1441.
[14]) Stransky, E.: Biochem. Zeitschr. Bd. 155, S. 256. 1925.

Ein außerordentlich stark wirksames Cholereticum ist nach Brugsch und Horsters das Atophan, nach dessen Eingabe beim Menschen und Hunde die Gallenmenge zunimmt. Nicht in gleicher Weise steigt der Trockengehalt an, während Schleim und Eiweißfraktion nur um ein geringes zunehmen.

Tabelle. (Nach Brugsch u. Horsters.) Atophan-Natrium 0,5 g intravenös.
Hund Nr. 13, Gewicht 15 kg.
Versuch Nr. 67. Dauer: 3mal je 8 Stunden.
Futter: 150 g Reis, 50 g Fleisch, 20 g Fett.

Galle	Vers. 67 Vortag	Vers. 67 a Versuch	Vers. 67 b Nachtag	Differenz Versuch — Vortag
Spezifisches Gewicht	1,0138	1,0038	1,0117	— 0,0100
Innere Reibung	1754	1341	2064	— 413
Oberflächenspannung	66,2	64,8	72,9	— 1,4
Menge in 24 Stunden	130 ccm	305 ccm	100 ccm	+ 175
Trockenrückstand	6,6040 g	8,8450 g	—	+ 2,2010
Essigsäurefällung	3,3020 g	5,4900 g	0,7400 g	+ 2,1880
Alkoholfällung	2,7040 g	5,4900 g	0,4200 g	+ 2,7860
Farbstoffgehalt	14 040 B.E.	15 150 B.E.	8100	+ 1110

Deutlich ist die Erhöhung des Farbstoffes in der ausgeschiedenen Galle. Spezifisches Gewicht, innere Reibung und Oberflächenspannung nehmen immer ab. Die Galle wird unter Atophan im ganzen verwässert und außerdem saurer (Absinken des p_H von 8,3 auf 7,8). Gleichzeitig steigen die Werte für die Gallensäure an, die löslichen Salze nehmen ebenfalls zu, so daß der Trockenrückstand zum größten Teile aus Cholaten und Salzen gebildet wird. Brugsch und Horsters nehmen als Ursache der Atophanwirkung eine unmittelbare Einwirkung auf die Leberzellen an. Wenn Stransky[1]) mit Atrophan und Salicylsäure bei Kaninchen keine Förderung der Gallensekretion erzielen konnte, so dürfte dies wahrscheinlich an der Wahl des Versuchsobjektes liegen[2]).

Auch eine andere Substanz, die bei Gicht Verwendung findet, das Colchicin, hat choleretische Wirkungen [Kionka und Frey[3])]. Zwar wurde zunächst nur die Wassermenge vermehrt, aber bei längerer Darreichung wurden auch die Gallensäuren in erhöhtem Maße ausgeschieden.

Die Wirkung anderer Antipyretica auf die Gallensekretion ist verhältnismäßig selten untersucht worden. Prévost und Binet[4]) sowie Mandelstamm[5]) und Jordan[6]) haben am Hunde vom Antipyrin keine sehr deutliche Wirkung sehen können. In neuen Versuchen hat Winogradow[7]) diese Wirkung für kleinere Gaben des Antipyrins bestätigen können. Auf große Gaben von Antipyrin (9 g am Tage bei einem 18 kg schweren Hunde) stieg die Menge um 37% durchschnittlich an, der Trockenrückstand wurde sogar um 68,4% größer. Auch die alkohollöslichen Stoffe waren vermehrt und die Galle kirschrot gefärbt. Die Wirkung erstreckte sich noch bis auf den 5. Tag nach Eingabe des Antipyrins. Dagegen ist Pyramidon in Gaben von sechsmal 0,2 g am Tage ohne Einfluß auf die Sekretion der Galle. Die Verbindung der Salicylsäure und des Antipyrins,

[1]) Stransky: Zitiert auf S. 1443.
[2]) Ich habe mich von der ausgezeichneten Wirksamkeit der Salicylsäure beim Tier und auch beim Menschen mehrfach überzeugen können.
[3]) Kionka u. Frey: Zitiert auf S. 1443.
[4]) Prévost, J. L. u. P. Binet: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 106, S. 1690. 1888.
[5]) Mandelstamm, E.: Dissert. Dorpat 1890.
[6]) Jordan: Dissert. Dorpat 1897.
[7]) Winogradow, A. P.: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 43, S. 584. 1924.

Salipyrin, hat ebenfalls eine choleretische Wirkung. Die Galle wird dünnflüssiger und nimmt an Menge zu.

Auch die Abkömmlinge des Acetanilids besitzen eine Wirkung auf die Gallensekretion. So erhöht Phenacetin in mittleren Gaben, 0,8 g, bei einem 24,5 kg schweren Hunde die Gallensekretion, während Laktophenin in einer Gabe von sechsmal 0,6 g auffälligerweise keine Wirkung zeigte, weder eine Beschleunigung noch eine Hemmung (wahrscheinlich eine Dosierungsfrage).

Auch die Chiningruppe ist auf ihre choleretische Wirkung untersucht worden. Das Chinin selbst scheint nach Brugsch und Horsters[1]) eine ähnliche Wirkung wie das Atophan, auch bezüglich der Vermehrung der Gallensäureausscheidung, auszuüben. Chinidin hat dagegen eine negative choleretische Wirkung, indem Menge und Trockensubstanz um 25 bzw. 10% beim Hunde zurückgehen. Nach Stransky hemmt indessen beim Kaninchen auch das Chinin die Gallensekretion. Von den Derivaten hat das Isoamylhydrocuprein (Eucupin) eine deutliche gallentreibende Wirkung, während das Isooctylhydrocuprein (Vucin) diese Wirkung vermissen läßt.

Von den Narkotica hat Falloise[2]) das Chloralhydrat untersucht und festgestellt, daß es in Gaben von 0,03 bis 0,05 g pro kg Tier bei Einführung in das Duodenum oder in den oberen Teil des Jejunums für 3 Stunden eine beträchtliche Steigerung der Gallensekretion herbeiführt. Aber auch bei Einführung des Chloralhydrates in das Ileum oder Kolon oder in die Pleurahöhle oder Blutbahn erfolgt eine Zunahme der Gallenabsonderung, was durch unmittelbare Reizung der Leberzellen durch das resorbierte Chloralhydrat erklärt wird. Dagegen nimmt der Verf. auf Grund seiner Versuche an, daß die vermehrte Gallenabsonderung nach Einführung in das Duodenum durch die Wirkung eines Secretins (Chloralsecretin) hervorgerufen wird. Chloroform hat bei Einverleibung durch länger dauernde Narkose etwa 2 Tage lang ein Sinken der Gallensekretion zur Folge. Dabei fällt auch der Bilirubin-, Cholesterin- und Cholatgehalt [Drury und Rous[3])].

Die Einwirkung von Urethan (Carbaminsäureäthylester) und Medinal (Diäthylbarbitursaures Natron) verursachen anscheinend nach den Versuchen von Brugsch und Horsters nur geringe Änderungen, das erstere im positiven, das letztere im negativen Sinne. Ebenso fand Stransky in Versuchen an Kaninchen das Urethan ohne Einfluß auf die Lebersekretion.

Der Äthylalkohol verringert nach Salant[4]) bei intravenöser Zufuhr großer Gaben (4 ccm einer 4,5—60 proz. Alkohollösung pro Kilogramm Tier) die Gallenabsonderung. Bei Einführung von hochkonzentriertem Alkohol (60 proz.) in den Magen wird die Gallenabsonderung offenbar reflektorisch angeregt (Salant). Auch Brugsch und Horsters[5]) kommen zu einem gleichen Ergebnis; sie beobachteten die Absonderung einer farblosen „weißen" Galle.

Viel umstritten ist der Einfluß des Quecksilberions. Als Quecksilberpräparate, die zu den Versuchen herangezogen wurden, sind das Quecksilberbichlorid (Sublimat), das Quecksilberchlorid (Kalomel) und das Novasurol zu erwähnen. Das Kalomel wird bei Entzündung der Gallengänge mit und ohne Steinbildung therapeutisch gegeben; da offenbar dabei gewisse therapeutische Erfolge, die jedoch anders erklärt werden könnten, beobachtet worden sind (vgl. Fischler a. a. O.), so suchte man diese wiederum auf eine cholagoge Wirkung der

[1]) Brugsch u. Horsters: Zitiert auf S. 1441.
[2]) Falloise, A.: Bull. de l'acad. roy. Belg. 1903, S. 1106.
[3]) Drury u. Rous: Journ. of exp. med. Bd. 41, S. 611. 1925.
[4]) Salant, W.: Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. 1904, Mai, Juni.
[5]) Brugsch u. Horsters: Zitiert auf S. 1441.

Präparate zurückzuführen. Das Kalomel ist auch Bestandteil vieler Fabrikpräparate, wie Chologan, Cholergol usw. Von Rutherford bis in die neueste Zeit ist eine cholagoge Wirkung des Kalomels nicht festgestellt worden; weder konnten Ellenberger[1]) beim Pferd, noch Prévost[2]) am Hund, noch endlich Robson sowie Pfaff und Balch[3]) am Menschen eine cholagoge Wirkung sehen (beim Menschen Gaben von 0,09—0,12 g). Nach Robson war sogar ein negativer, hemmender Einfluß des Kalomels bemerkbar, den man sich durch Wasserverlust infolge der abführenden Wirkung erklären kann. Nur Pettini[4]) und Fernandez stellten nach einer allerdings sehr großen Gabe von 0,2 g Kalomel bei einem 15 kg schweren Hunde eine Zunahme der Gallensekretion fest. Novasurol vermindert nach Brugsch und Horsters die Wassermenge der Galle.

Von praktischem Interesse ist die Frage, ob die Abführmittel als solche oder einige von ihnen als spezifische Eigenschaft cholagoge Wirkungen entfalten. Die Versuchsergebnisse verschiedener Forscher widersprechen einander außerordentlich. So fand z. B. Rutherford mit seinen Mitarbeitern bei seinen Versuchen mit Aloe starke gallentreibende Wirkung, während Baldi[5]) und Paschkis[6]) eine Wirkung nicht feststellen konnten. Loewenton[7]) sah sogar wiederum eine Verringerung. In neueren Versuchen hat Winogradow eine Wirkung der Aloe nicht feststellen können, obwohl die abführende Wirkung vermieden wurde. Ähnlich verhält es sich mit den übrigen Abführmitteln: Oleum Ricini, dessen Wirkungslosigkeit Pettini behauptet; Rheum (Rhabarber), dem entweder gar keine Wirkung (Prévost, Pettini, Winogradow, Baldi und Paschkis) oder ein hemmender Einfluß (Robson, Loewenton) zugeschrieben wird. Die anderen Autoren, Röhrig[8]) und Rutherford rechnen allerdings auch den Rhabarber zu den gallentreibenden Mitteln. Die harzartigen Glykoside der Konvolvulacaen Jalapin, Konvolvulin, Turpethin, Ipomöin, haben keine Wirkung auf die Gallensekretion [Versuche Stadelmanns und seiner Schüler am Hund[9])].

Das Evonymin soll nach Bain[10]) am Menschen choleretisch wirken, nach Robson einen hemmenden, nach Eichler[11]) gar keinen Einfluß ausüben. Auch Cascara sagrada ist nach Winogradow unwirksam, während Podophyllin sowohl die Gallenmenge (um 27 —38%) wie den Gehalt an festen Substanzen (um 5—23%) vermehrt. Ältere Versuche von Bain am Menschen und Loewenton am Hund hatten nach kleinen, nicht abführenden Gaben ähnliche choleretische Wirkungen erzielt. Im Gegensatz dazu sah Robson einen hemmenden Einfluß, und Pettini konnte eine Wirkung überhaupt nicht feststellen. Mackenzie und Dixon[12]) haben gezeigt, daß zwar nicht das Podophyllotoxin, sondern das Podophylloresin

[1]) Ellenberger u. Baum: Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 25, S. 87. 1887. — Ellenberger und Baum benutzten zu ihren Untersuchungen eine andere Methode. Sie untersuchten mikroskopisch das Bild der Leberzellen nach Einverleibung verschiedener Cholagoga. Zum Kriterium der Wirkung wählten sie den Zustand, in dem sie die Leberzellen antrafen, ruhend oder tätig.

[2]) Prévost: Zitiert auf S. 1442. [3]) Pfaff u. Balch: Zitiert auf S. 1442.

[4]) Pettini, A. u. G. Fernandez: Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérapie Bd. 24, S. 135. 1914/18.

[5]) Baldi, D.: Arch. ital. de biol. Bd. 3, S. 389 1883.

[6]) Paschkis, H.: Wien. med. Jahrb. 1884. S. 159.

[7]) Loewenton, A.: Dissert. Dorpat 1891.

[8]) Röhrig: Strickers Wien. med. Jahrb. 1873, S. 240.

[9]) Stadelmann, C.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 37, S. 355. 1898.

[10]) Bain, W.: Journ. of anat. a. physiol. Bd. 33, 1, S. 91. 1888.

[11]) Eichler, F. u. B. Lertz: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 17, S. 133. 1911.

[12]) Mackenzie u. Dixon: Edinburgh med. journ. N. S. Bd. IV, S. 393. 1898 (zit. nach Magnus in Heffter).

in Podophyllum peltatum die gallentreibende Wirkung hervorruft (beim Menschen Vermehrung der Gallenmenge von 670 auf 779 ccm; der Trockensubstanz von 15.2 auf 18.9 g. Im ganzen hat man doch den Eindruck, daß Podophyllin und Gummi gutti, zwei stark die Darmwand reizende Mittel (Drastica), besonders in kleineren Gaben, die nicht abführend wirken, eine choleretische Wirkung erkennen lassen.

Noch viel umstrittener ist die cholagoge Wirkung der salinischen Abführmittel, insbesondere der Sulfate, Natrium- und Magnesiumsulfat, deren therapeutische Wirkung besonders in Form des Karlsbader Mineralwassers und der Bitterwässer doch wohl über jeden Zweifel erhaben ist. Ältere Forscher, welche eine Vermehrung der Gallensekretion sahen, sind Rutherford, Lewascheff[1]), Klikowitsch, Prévost und Binet, Thomas[2]); ein Einfluß wird von Baldi, Nissen und Glass[3]) geleugnet. Auch Winogradow konnte in einer älteren Arbeit keinen deutlichen Einfluß beim Hunde nach Eingabe von Karlsbader Mühlbrunnen sehen. In neueren Versuchen hat Stransky[4]) am Meerschweinchen und Kaninchen die cholagoge Wirkung des Karlsbader Mineralwassers festgestellt; er betrachtet das Sulfation als den Träger der Wirkung, allerdings verstärkt durch die anderen Komponenten des Karlsbader Mineralwassers; denn das Sulfation allein ist erst in zehnmal stärkerer Konzentration imstande, vom Darm aus eine fördernde Wirkung zu entfalten.

De Nunno[5]) fand bei Versuchen mit Natriumsulfat an Hunden eine Hemmung der Gallenbildung und Herabsetzung der festen Bestandteile in ihr. Stepp[6]) konnte an Hunden bei direkter Beobachtung nach Zufuhr von Glauber- und Bittersalz-, Lösung von Karlsbader Salz und Mergentheimer Wasser ins Duodenum Entleerung von Galle infolge Gallenblasenkontraktion beobachten.

Da im Karlsbader Mineralwasser neben den Sulfationen noch Chlor- und Hydrocarbonationen vorhanden sind, so wurden auch Kochsalz und kochsalzhaltige Quellen, z. B. Kissingen, untersucht. Beim Menschen fand Cosciani[7]) nach Kochsalzeingabe einen fördernden, Prévost keinen Einfluß. Kissinger Wasser fördert nach Bain beim Menschen die Gallensekretion. Die Wirkung von Natriumcarbonat und Natriumbicarbonat ist zweifelhaft (Bain, Robson, Prévost), die von Kaliumcarbonat und Calciumbicarbonat [Prévost, Polimanti[8])] scheint fördernd zu sein.

Von anderen anorganischen Substanzen scheint sich Jodkali ohne größeren Einfluß zu erweisen. Nach Bain und Japelli[9]) besitzen Schwefelquellen eine fördernde Wirkung.

Auch vom physiologischen Standpunkt aus sind die Versuchsergebnisse wichtig, die mit den Giften des autonomen Nervensystems erzielt worden sind, auf der einen Seite mit Pilocarpin-Cholin-Atropin, auf der anderen die Versuche mit Adrenalin. Die Angaben sind durchaus widersprechend, ebenso wie die Ergebnisse physiologischer Versuche mit Durchschneidung und Reizung des Vagus

[1]) Lewascheff, S. W.: Wochenbl. d. Klinik 1883 u. 1884 (Teschener klin. Gazetta). — Lewascheff, S. W.: Med. Rundschau 1891, Nr. 23. — Lewascheff, S. W. u. S. Klikowitsch: Teschener klin. Gazetta 1882, Nr. 19—35.

[2]) Thomas, R.: Dissert. Tübingen 1890.

[3]) Glass, J.: Dissert. Dorpat 1892.

[4]) Stransky, E.: Biochem. Zeitschr. Bd. 143, S. 438. 1923.

[5]) de Nunno, R.: Folia med. Jg. 11, S. 281. 1925.

[6]) Stepp, W.: Klin. Wochenschr. Jg. 2, S. 1587. 1923.

[7]) Cosciani, P.: Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. Bd. 4, S. 145.

[8]) Polimanti, O.: Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. Bd. 4, S. 385.

[9]) Japelli, A.: Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. Bd. 17, S. 392.

und Sympathicus [vgl. Heidenhain[1]), Eiger[2]) u. a.]. Die letzten Versuche über Pilocarpin, Atropin, Adrenalin scheinen von Brugsch und Horsters herzurühren, die eine deutliche Einwirkung der vagotropen Substanzen eigentlich kaum erkennen konnten. Allerdings nimmt die Menge der abgesonderten Galle nach Atropin ab, während der Trockenrückstand ungefähr gleich bleibt und die Farbstoffmenge zunimmt. Pilocarpin läßt aber gar keinen Einfluß am Hunde erkennen, dagegen zeigt die Injektion von Adrenalin eine außerordentlich starke Einschränkung der Gallensekretion, wahrscheinlich infolge des vasokonstriktiven Einflusses auf die Gefäße. Beim Kaninchen hat Neubauer Atropin wirkungslos gesehen, Pilocarpin dagegen zeigte eine deutliche Vermehrung und Adrenalin eine Verminderung der abgesonderten Galle. Nach Prévost hat Muscarin ähnlich wie Pilocarpin einen gallenvermehrenden Einfluß. Adachi[3]) gibt an, daß Reizung des parasympathischen Nervensystems durch Acetylcholin, Pilocarpin, Kalium und des sympathischen durch Adrenalin, Calcium niemals die Absonderung größerer Mengen von dünnflüssiger Galle hervorruft, wie man sie nach der Nahrungsaufnahme sieht. Lähmung des parasympathischen Systems durch Atropin soll den Gallenabfluß verzögern.

Coffein (1 g per os bei einem 13 kg schweren Hund) hat ebenso wie Novasurol infolge der vermehrten Wasserausscheidung durch die Nieren einen hemmenden Einfluß auf die Gallenabsonderung (Brugsch und Horsters). Nicotin erwies sich beim Kaninchen als unwirksam (Stransky). Morphin und Cocain hemmen nach Stransky) die Gallensekretion. Von den „biogenen Aminen" fördert Histamin beim Hund die Gallensekretion, während Thyramin einen hemmenden Einfluß ausübt; Atropin vermag die Histaminwirkung zu unterbrechen [Alpern[5])].

Das Adrenalin leitet zu den Substanzen der inneren Sekretion über. Milchdrüse, männliche und weibliche Generationsorgane. Milz. Thymus und Schilddrüse haben sich nach den Versuchen von Downs[4]) als unwirksam erwiesen. Alpern[5]) beobachtete als Wirkung der Hypophysenextrakte (Pituitrin) eine Hemmung, Thyreoidin ist ohne Einfluß.

Einen fördernden Einfluß besitzt bekanntlich das Secretin[6]), und nach den Versuchen von Brugsch und Horsters[7]) das Insulin.

Von Wertheimer und Lepage wird auch den Mineralsäuren ein fördernder Einfluß zugesprochen, wahrscheinlich deshalb, weil sie imstande sind, die Secretinproduktion anzuregen. Von Weinberg[8]) ist die cholagoge Wirkung der Salzsäure bestätigt worden.

Auf den Einfluß der Nahrung und der einzelnen Nahrungskomponenten, Eiweiß, Kohlenhydrate und Fett kann hier im pharmakologischen Teil nicht eingegangen werden; jedoch sei erwähnt, daß sich das Olivenöl bei der Behandlung

[1]) Heidenhain, R., in Hermanns Handb. d. Physiol. Bd. V, S. 259. Leipzig 1883.
[2]) Eiger, M.: Zeitschr. f. Biol. Bd. 66, S. 229. 1916.
[3]) Adachi, A.: Biochem. Zeitschr. Bd. 140, S. 185. 1923.
[4]) Downs, A.: Americ. journ. of physiol. Bd. 52, S. 3, 498. 1920.
[5]) Alpern, D.: Biochem. Zeitschr. Bd. 137, S. 507. 1923.
[6]) Die Secretine, denen zweifellos ein fördernder Einfluß auf die Gallensekretion zukommt, kommen nicht nur in pflanzlichen Nahrungsmitteln, z. B. dem Spinat, vor, sondern auch in Pflanzen, die zuweilen therapeutisch verwendet werden; z. B. hat Dobreff M. (Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 46, S. 243. 1925) gezeigt, daß in den Brennesselblättern ein solches Secretin vorkommt, mit dem sich bei subcutaner Einverleibung am Hund für einige Stunden eine Steigerung der Gallenabgabe erzielen ließ. Diese bezog sich sowohl auf die Wasserabsonderung als auch auf die Ausscheidung fester Substanzen.
[7]) Brugsch u. Horsters: Zitiert auf S. 1441.
[8]) Weinberg, W.: Zentralbl. f. Physiol. u. Pathol. d. Stoffwechsels N. F. Bd. 6, S. 7—11. 1911.

von Gallensteinen eines besonderen Ansehens erfreut und ihm auch nach den Versuchen von Winogradow, Ignatowski und Weinberg[1]) bei Einführung in den Darm eine, wenn auch schwache cholagoge Wirkung zukommt. Das oleinsaure Natron, als Eunatrol im Handel, hat etwa dieselben Wirkungen wie das Olivenöl. Die cholagoge Wirkung des anderen Komponenten der Fette, des Glycerins, ist nach den Untersuchungen von Clementi[2]), Weinberg und Dubois[3]) insofern strittig, als der erstere einen fördernden, der zweite einen hemmenden und der dritte keinen deutlichen Einfluß erkennen konnte.

Die motorische Tätigkeit der Gallengänge, in deren Wand glatte Muskulatur eingelagert ist, ist verhältnismäßig wenig Gegenstand pharmakologischer Untersuchungen gewesen. Immerhin liegen einige Ergebnisse vor. Sie müssen hier Erwähnung finden, da ihre Kenntnis zur Beurteilung einer choleretischen Wirkung nötig ist.

Pilocarpin erhöht den Tonus und ruft Kontraktion der Gallenblase und der Gallengänge hervor [Doyon[4])], die durch Atropin aufgehoben wird. Auch die durch Vagusreizung bedingte Kontraktion wird durch Atropin verhindert. Chiray und Pawell[5]) konnten ebenfalls nach Pilocarpin und Eserin eine erregende Wirkung auf die Muskulatur der Gallenblase beobachten.

Nach Macht[6]) sind Morphin, Thebain und Codein fast ohne Einfluß auf den Tonus und die Kontraktion der Gallenblase von Hunden, Katzen und Schweinen, zum Teil wirken sie allerdings auch erregend. Papaverin, Narkotin und Narcein hindern die Kontraktion der Gallenblase und setzen den Tonus herab. Ischiyama[7]) sieht nach Morphin, Chloroform und Äther keine Wirkung auf die Muskulatur.

Durch Adrenalin wird die glatte Muskulatur der Gallenblase gehemmt [Langley, Bainbridge und Dale, Lieb und McWhorter[8])].

Von anderen Hormonen der inneren Sekretion scheint allein das Hypophysenextrakt eine Wirkung auf die motorische Tätigkeit der Gallenblase auszuüben. So konnte Schöndube[9]) am Menschen zeigen, daß nach Pituitrininjektionen (1—2 ccm subcutan) Blasengalle entleert wurde. Er deutet dies als plötzliche muskuläre Zusammenziehung der Gallenblase („Pituitrinreflex" der Gallenblase) und bezeichnet das Pituitrin als spezifisches Gallenblasencholagogon.

Von anderen Substanzen, deren Wirkung untersucht worden ist, seien genannt:

Campher, der beim Meerschweinchen den Tonus der Gallenblase erniedrigt [Stross[10])], und das Bariumchlorid, das den Tonus und die Kontraktion selbst nach großen Gaben von Atropin wieder hervorruft [Ischiyama[11])].

---

[1]) Weinberg: Zitiert auf S. 1448.

[2]) Clementi, A.: Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. Bd. 23, S. 269; Chem. Zentralbl. 1917, II, S. 176.

[3]) Dubois, Th.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 59, S. 376. 1905.

[4]) Doyon: Thèse Lyon 1893; zit. nach Cushny in Heffter.

[5]) Shiray u. Pawell: Presse méd. Bd. 33, S. 713. 1925.

[6]) Macht, D.: Journ. of pharmacol. a. exp. therap. Bd. 9, S. 473. 1917.

[7]) Ischiyama, F.: Mitt. a. d. med. Fak. Kyushu, Fukuoka Bd. 10, S. 61. 1925.

[8]) Langley, J. N.: Journ. of physiol. Bd. 27, S. 237. 1901. — Bainbridge, F. A. u. H. H. Dale: Ebenda Bd. 33, S. 139. 1905/06. — Lieb, C. C. u. J. E. McWhorter: Journ. of pharmacol. et exp. therapeut. Bd. 9, S. 83. 1917; nach P. Trendelenburg in Heffters Handb. d. exp. Pharmakol. Bd. II, S. 1234. 1924.

[9]) Schöndube, W.: Klin. Wochenschr. Jg. 4, S. 640. 1925.

[10]) Stross, W.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 95, S. 304. 1922.

[11]) Ischiyama, F.: Mitt. a. d. med. Fak. Kyushu, Fukuoka Bd. 10, S. 61. 1925.

Der Schließmuskel des Gallenganges (Sphincter Oddii) wird, wie die Versuche von Reach[1]) ergeben, durch Morphin in Gaben von 0,2 mg pro Kilogramm Meerschweinchen zur Contractur gebracht. Auch Pantopon wirkt ähnlich, während Papaverin und Scopolamin den Sphincter öffnen. Bei Einbringen von 25% Magnesiumsulfatlösung in das Duodenum wird ebenfalls eine Öffnung des Sphincter Oddii durch unmittelbare Einwirkung hervorgerufen. Von Stepp[2]) u. a. wird angegeben, daß Magnesiumsulfat auch eine Entleerung der Gallenblase hervorruft.

Über Beeinflussung der Motilität der Gallenblase durch Nahrungsmittel berichtet Boyden[3]). Er konnte in Versuchen an Menschen und Katzen feststellen, daß Eingabe von Eigelb und Sahne eine Kontraktion der Gallenblase mit Entleerung von Galle hervorruft. In weiteren Versuchen ermittelte er im Lecithin die wirksame Substanz.

Die Wirkung der Gallensäuren, deren Einfluß auf die Gallensekretion schon geschildert wurde, ist noch näher pharmakologisch untersucht worden [vgl. Faust[4])]. Die Gallensäuren rufen in vitro, aber auch in vivo Hämolyse hervor, was zum Teil schon seit Hünefeldt[5]) bekannt ist. Ebenso wirken die Gallensäuren auf Amöben, Infusorien und Bakterien schädigend. Die Blutgerinnung wird beschleunigt, das zentrale Nervensystem auch der Warmblüter gelähmt und der Kreislauf außerordentlich geschädigt. Heftige Krämpfe, Erbrechen, Tod unter asphyktischen Erscheinungen und tetanische Krämpfe wurden weiter beobachtet.

2. Pharmakologische Beeinflussung der Leber als Organ des Stoffwechsels.

a) Glykogen. Der Einfluß der Leber auf den Kohlenhydratstoffwechsel kann nahezu mit der Frage des Glykogenauf- und -abbaus identifiziert werden. Inwieweit er vom vegetativen Nervensystem abhängig ist, wurde auch mit Hilfe pharmakologischer Methoden zu lösen versucht. Cholin, Pilocarpin, Atropin auf der einen Seite, Adrenalin auf der anderen, sind die angewandten Reagenzien gewesen.

Während Doyon[6]) nach Injektion von *Cholin* keine merkbare Abnahme des Leberglykogens beobachten konnte, sah Cavina[7]) sowohl bei der akuten Vergiftung wie bei chronischer Darreichung am Kaninchen mit chemischen und histologischen Methoden eine deutliche Abnahme des Glykogens; besonders in der Peripherie der Leberläppchen war der Glykogenschwund festzustellen. Cavina hält eine unmittelbare Einwirkung auf die Leberzellen für wahrscheinlich. *Pilocarpin* bedingt nach Doyon bei Injektion in eine Mesenterialvene eine starke Abnahme des Leberglykogens; auch nach Hornemann[8]) wird der Glykogengehalt der Leber vermindert, was mit einer Vermehrung des Blutzuckers nach Einverleibung aller parasympathischen Reizgifte, Cholin, Acetylcholin, Eserin, übereinstimmen würde [Bornstein[9])]. Mac Guigan[10]) konnte allerdings eine deutliche Förderung der Zuckerabgabe der Leber in das Blut nicht feststellen.

[1]) Reach: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 85, S. 178. 1919; Wien. klin. Wochenschrift Jg. 27, S. 72. 1914.
[2]) Stepp, W.: Klin. Wochenschr. Jg. 2, S. 1587. 1923.
[3]) Boyden, E.: Anat. record Bd. 30, S. 333. 1925.
[4]) Faust, E. St.: In Heffters Handb. d. exp. Pharmakol. Bd. II, S. 1750. 1924.
[5]) Hünefeldt: zit. nach Faust.
[6]) Doyon, M. u. Cl. Gautier: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 64, S. 866. 1908. — Doyon, M., Kareff u. Billet: Ebenda Bd. 56, S. 855. 1904.
[7]) Cavina, G.: Rif. med. 1913, S. 85.
[8]) Hornemann, C.: Biochem. Zeitschr. Bd. 122, S. 268. 1921.
[9]) Bornstein, A. u. R. Vogel: Biochem. Zeitschr. Bd. 122, S. 274. 1921.
[10]) Mac Guigan, H.: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 8, S. 407. 1916.

Durch *Atropin* findet nach Cavazzani und Soldaini[1]) eine Hemmung der Zuckerbildung der Leber statt, da die Reizung des Plexus coeliacus wirkungslos bleibt, während sie sonst zu einer beträchtlichen Zuckerbildung führt. Die Verfasser schließen aus ihren Versuchen, daß die Endigungen sekretorischer Nerven durch Atropin gelähmt werden. Auch Doyon und Gautier[2]) sind der Ansicht, daß Atropin die sekretorischen Nerven lähmt, deren Tätigkeit in einer Umwandlung des Glykogens in Zucker besteht. Aus den Versuchen Bornsteins[3]) und seiner Schüler kann man auf eine hemmende Wirkung des Atropins auf die parasympathischen Reizgifte schließen, durch die die Zuckerbildung gefördert wird. Dadurch scheint die Einwirkung des parasympathischen Nervensystems auf die Zuckerbildung in der Leber genügend sichergestellt zu sein.

Daß *Adrenalin* die Zuckermobilisation in der Leber fördert, darüber waren fast nie Zweifel aufgetaucht, seit Blum[4]) die glykosurische Wirkung und die Zuckerausschüttung durch Nebennierenextrakte entdeckt hat. Der Beweis dafür wurde einerseits durch die Verminderung des Glykogengehalts der Leber, ja sogar durch das völlige Verschwinden nach großen Gaben geliefert [Doyon[5]) u. a.], und andererseits konnten Vosburgh[6]) und Richards zeigen, daß der Blutzucker in der Lebervene nach Adrenalininjektion stärker ansteigt als in der Pfortader oder Schenkelvene.

Auch an der isolierten Leber des Frosches ließ sich die Glykogenverarmung feststellen [Lesser[7]), Kira[8])], die allerdings an der isolierten Warmblüterleber von Abelin[9]) vermißt wurde, dagegen konnte sie Pechstein[10]) sowie Dresel und Peiper[11]) einwandfrei feststellen. Daraus ergibt sich die bekannte Tatsache, daß das Adrenalin in der Peripherie angreift, was mit den Versuchsergebnissen von Freund und Schlagintweit[12]) übereinstimmt, die das Adrenalin auch an der entnervten Leber wirksam sahen.

Neubauer[13]) stellte die merkwürdige Tatsache fest, daß die glykosurisch wirkenden Substanzen, wie unter anderen das Adrenalin, eine Leberschwellung hervorbringen, ein Befund, der auch von Bainbridge und Trevan[14]) erhoben wurde.

Neben der Zuckermobilisierung in der Leber wird dem Adrenalin auch ein den Glykogenansatz fördernder Einfluß zugeschrieben. So fand Pollak[15]), daß adrenalisierte Tiere trotz 10–12 tägigem Hungern selbst nach Strychninvergiftung noch Glykogen in der Leber enthielten, während die Leber der Kontrolltiere (ohne Adrenalin) glykogenfrei waren.

[1]) Cavazzani, A. u. G. Soldaini: Arch. ital. de biol. Bd. 25, S. 465. 1896; Rif. med. 1896, Nr. 67.
[2]) Doyon, M. u. Cl. Gautier: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 64, S. 866. 1908.
[3]) Bornstein: Zitiert auf S. 1450.
[4]) Blum, F.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 71, S. 146. 1901.
[5]) Doyon: Zitiert auf S. 1450.
[6]) Vosburgh, Ch. H. u. A. N. Richards: Americ. journ. of physiol. Bd. 9, S. 35. 1903.
[7]) Lesser, E. J.: Biochem. Zeitschr. Bd. 102, S. 403. 1920.
[8]) Kira: Mitt. a. d. med. Fak. d. Univ. Tokyo Bd. 30, S. 75. 1922.
[9]) Abelin, J.: Biochem. Zeitschr. Bd. 74, S. 248. 1916.
[10]) Pechstein, H.: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 12, S. 380. 1913.
[11]) Dresel, K. u. O. Peiper: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 16, S. 327. 1914.
[12]) Freund, A. u. E. Schlagintweit: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 76, S. 303. 1914.
[13]) Neubauer, E.: Biochem. Zeitschr. Bd. 43, S. 335. 1912 u. Bd. 52, S. 118. 1913.
[14]) Bainbridge, F. A. u. J. W. Trevan: Journ. of physiol. Bd. 51, S. 460. 1917.
[15]) Pollak, L.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 61, S. 166. 1909.

Die Wirkungen des Adrenalins können durch Atropin [Doyon und Gautier[1])] gehemmt werden, sowohl was die glykogenolytische, wie meistens auch die glykosurische Wirkung betrifft. Es würde dies ein Analogon zu der antagonistischen Wirkung des Atropins auf die Vasokonstriktion durch Adrenalin darstellen [Hildebrandt[2])]. Um so merkwürdiger ist es, daß Pilocarpin am Hund nach Bornstein[3]) ebenfalls hemmend die Adrenalinwirkung, wahrscheinlich durch Leberwirkung beeinflußt. Ergotoxin hebt die Adrenalinwirkung auf [Miculicich, Laurin[4])]. In ähnlicher Weise soll auch Hirudin wirken [Biedl und Offer[5])]. Vor allem aber hat sich das Insulin als ein starker Antagonist des Adrenalins erwiesen [vgl. Gabbe[6]), Dresel und Peiper[7])]. Nach Laurin besitzt auch das Extrakt aus dem Hinterlappen der Hypophyse einen hemmenden Einfluß auf die Mobilisation des Zuckers, die durch Adrenalin hervorgebracht wird.

Das innere Sekret der Schilddrüse ist gleichfalls imstande, die Leber glykogenarm zu machen. Einige wenige Fütterungen mit Schilddrüsensubstanz genügen, um die Leber von Ratten, Kaninchen und Katzen selbst bei kohlenhydratreicher Kost mehr oder weniger glykogenfrei zu machen [Parhon[8]) u. a.]. Romeis[9]) konnte dann zeigen, daß auch das Thyroxin und Dijdthyrosin eine Glykogenarmut, bei größerer Gabe sogar ein völliges Verschwinden herbeiführen können.

Nach Abelin und Jaffé[10]) wird das Leberglykogen auch durch die *biogenen Amine*, Phenyl- und p-Oxyphenyläthylamin sehr stark vermindert und unter Umständen zum Schwinden gebracht.

Eine Substanz, die vielfach dazu verwendet wurde (allein oder in Verbindung mit Adrenalin), die Leber glykogenfrei zu machen, ist das *Phlorrhizin*, das bekanntlich einen Nierendiabetes hervorruft [Literatur bei Cremer[11])]. Die Verringerung des Leberglykogens als Wirkung des Phlorrhizins ist aber wohl nur eine Folge der überaus starken Zuckerausscheidung durch die Nieren, indem der dem Blut entnommene Zucker aus dem Glykogenbestand der Leber (und anderer Organe) ergänzt wird. Eine unmittelbare Wirkung auf die Leberzellen oder -nerven ist nicht anzunehmen, da z. B. bei der isolierten Krötenleber die Durchströmung mit Phlorrhizin-Ringerlösung keine Abnahme des Glykogenbestandes bedingt. Eppstein und Bähr[12]) glauben sogar, daß die unmittelbare Leberwirkung des Phlorrhizins eine Glykogenstapelung sei.

Auch das Alkaloid *Strychnin* wurde zur Verarmung der Leber an Glykogen benutzt. Bei Fröschen konnte Schiff[13]) eine Glykosurie beobachten und Langendorff[14]) stellte fest, daß diese nur bei glykogenreichen Tieren zustande komme,

[1]) Doyon, M. u. Gautier: Zitiert auf S. 1450.

[2]) Hildebrandt, F.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 86, S. 225. 1920. Vgl. auch Hülse, W.: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 30, S. 240, 268. 1922.

[3]) Vogel, E. u. A. Bornstein: Biochem. Zeitschr. Bd. 26, S. 56. 1921.

[4]) Miculicich, M.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 69, S. 133. 1912. – Laurin, E.: Biochem. Zeitschr. Bd. 82, S. 87. 1917.

[5]) Biedl, A. u. Th. R. Offer: Wien. klin. Wochenschr. 1907, S. 1530; nach Trendelenburg, P., in A. Heffters Handb. d. exp. Pharmakol. Bd. II, S. 1256. Berlin 1924.

[6]) Gabbe, E.: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 51, S. 391. 1926.

[7]) Dresel, K. u. O. Peiper: Zitiert auf S. 1451.

[8]) Parhon, N.: Journ. de physiol. Bd. 15, S. 75. 1913.

[9]) Romeis, B.: Biochem. Zeitschr. Bd. 135, S. 85. 1923.

[10]) Abelin, J. u. J. Jaffé: Biochem. Zeitschr. Bd. 39, S. 1102. 1920.

[11]) Cremer, M. u. R. W. Seuffert: In A. Heffters Handb. d. exp. Pharmakol. Bd. II, S. 1453. Berlin 1924.

[12]) Eppstein, A. A. u. G. Baehr: Journ. of biol. chem. Bd. 24, S. 17. 1916.

[13]) Schiff, M.: Zitiert nach E. Poulsson in A. Heffters Handb. d. exp. Pharmakol. Bd. I, S. 378. 1920.

[14]) Langendorff, O.: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1886, Suppl. S. 269.

und aufhöre, wenn der Glykogenvorrat der Leber erschöpft ist. Auch bei Kaninchen und Hunden konnte LANGENDORFF eine Abnahme des Glykogenbestandes, und bei tödlichen Dosen fast völliges Schwinden beobachten [KÜLZ[1]), GAGLIO[2]) u. a.]. Man könnte diesen Befund durch die Strychninkrämpfe erklären, aber selbst wenn diese verhindert werden [GAGLIO, LANGENDORFF, DEMANT[3])], ist eine Abnahme des Glykogens zu beobachten. REACH[4]) ist geneigt, diesen Einfluß des Strychnins als eine zentrale Wirkung aufzufassen, da die Glykogenausschüttung aus der Leber und die dadurch bedingte Hyperglykämie nach Splanchnicusdurchschneidung gehemmt wird. Es ist selbstverständlich, daß die Strychninkrämpfe den Glykogenverbrauch der Leber noch weiter vergrößern.

Curare, das bei feinerer Analyse der Wirkung bis zu einem gewissen Grade dem Strychnin ähnelt, hat auch auf die Glykogenbewegung in der Leber einen gleichen Einfluß. Zwar konnte LANGENDORFF[5]) bei Fröschen auch nach Leberexstirpation Glykosurie als Folge der Curaredarreichung beobachten, aber LUCHSINGER[6]) vermochte die Glykosurie nur bei Tieren mit genügendem Glykogenbestand festzustellen, und SAIKOWSKI[7]) sah nach Schädigung der Leber mittels Arsenik ein Ausbleiben der Zuckerausscheidung durch den Harn. DEMANT[8]), zeigte dann, daß die Leber nach Curareanwendung an Glykogen verarme.

Nach KIRA[9]) hat Morphin an der überlebenden Leber kaum einen Einfluß auf den Glykogenbestand. Dem steht der Befund von BOEHM und ROSENBAUM[10]) gegenüber, die eine Verarmung der Leber an Glykogen zeigten. RICHTER[11]) wiederum nimmt auf Grund seiner Beobachtungen eine Hemmung der Zuckerbildung in der Leber an.

Eine ausgesprochene Verminderung des Leberglykogens bedingt das *Chloroform* (BOEHM und ROSENBAUM). Nach 7 stündiger Narkose war bei den Versuchstieren überhaupt kein Glykogen nachzuweisen. Eine sich in gleicher Richtung bewegende Wirkung besitzen *Äther* [SANSUM und ROODYATT[12]), FRÖHLICH und POLLAK[13])], sowie *Alkohol* in größeren Gaben [SALANT[14])] und Urethan unter besonderen Bedingungen [HIRAYAMA[15])]. Man kann demnach annehmen, daß wahrscheinlich fast alle Narkotica der Fettreihe bei geeigneter Dosierung mehr oder weniger eine Glykogenverarmung der Leber hervorrufen werden.

Scheinbar abweichende Befunde hat NEBELTHAU[16]) mit Chloralhydrat, gelegentlich auch mit Urethan und Paraldehyd erzielt, die in schlafmachenden Gaben am Huhn eine Vermehrung des Glykogens in der Leber hervorriefen. Da nach Chloralhydrat beim Kaninchen Hyperglykämie [JACOBSEN[17])] und sogar Glykosurie [LEVINSTEIN[18])] zustande kommen, so sind die Ergebnisse

[1]) KÜLZ, E.: Festschr. f. Ludwig, Marburg 1890, S. 79.
[2]) GAGLIO, L.: Rif. med. Bd. 4. 1888; nach E. POULSSON, s. dort.
[3]) DEMANT, B.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 10, S. 441. 1886 u. Bd. 11, S. 142. 1887.
[4]) REACH, F.: Biochem. Zeitschr. Bd. 33, S. 436. 1911.
[5]) LANGENDORFF: Zitiert auf S. 1452.
[6]) LUCHSINGER, E.: Dissert. Zürich 1875.
[7]) SAIKOWSKI, D.: Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1865, S. 769.
[8]) DEMANT: Zitiert auf S. 1453.
[9]) KIRA: Zitiert auf S. 1451.
[10]) BOEHM, R. u. O. ROSENBAUM: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 15, S. 450. 1882.
[11]) RICHTER, P. FR.: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 36, S. 152. 1899.
[12]) SANSUM, W. D. u. R. T. ROODYATT: Journ. of biol. chem. Bd. 21, S. 1. 1914.
[13]) FRÖHLICH, A. u. L. POLLAK: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 77, S. 265. 1914.
[14]) SALANT, W.: Journ. of biol. chem. Bd. 3, S. 403. 1909.
[15]) HIRAYAMA, S.: Tohoku journ. of exp. med. Bd. 7, S. 364. 1926.
[16]) NEBELTHAU, E.: Zeitschr. f. Biol. Bd. 28, S. 130. 1891.
[17]) JACOBSEN, TH. B.: Biochem. Zeitschr. Bd. 51, S. 443. 1913.
[18]) LEVINSTEIN, E.: Berlin. klin. Wochenschr. 1876, Nr. 27. S. 389.

Nebelthaus zum Teil wohl auf die Dosierung, zum Teil aber auf die Wahl des Huhns als Versuchstier zurückzuführen. Es ist bekannt, daß bei Vögeln eine Verbindung zwischen der Vena portae und der Lebervene, also eine Art angeborener Eckscher Fistel besteht und dadurch die Leber ganz anders in den Kreislauf eingeschaltet ist als bei den Säugetieren.

Auch die *Antipyretica*, Antipyrin, Kairin, Chinin, sollen nach Nebelthau[1]) das Leberglykogen des Huhnes vermehren. Hier stimmen die Angaben mit den Befunden Lépines und Porterets[2]) überein, die am Meerschweinchen eine Vermehrung des Glykogens und Verminderung des Zuckers nach Antipyrin, Acetanilid und Natriumsalicylat beobachteten.

Des ferneren rufen alle Substanzen, die das Leberparenchym schädigen, eine Verarmung an Glykogen hervor. Dabei braucht keineswegs nur eine erhöhte Umwandlung des Glykogens in Zucker stattzufinden; es ist mehr als wahrscheinlich, daß die geschädigte Leber auch nicht mehr imstande ist, Glykogen aus Zucker aufzubauen, ebenso wie z. B. eine Phosphorleber den Aufbau des Zuckers aus Milchsäure nicht mehr leisten kann [Isaac[3])]. In die Reihe leberschädigender Substanzen gehören:

Phosphor [Saikowski[4]), Boehm und Rosenbaum[5]), Kaufholz[6]) u. a.],

Antimon (Saikowski),

Arsen [Saikowski, Boehm und Rosenbaum, Konikoff[7]), Chittenden und Blake[8])],

Kohlenoxyd [Ottow[9])],

Sublimat [Koch[10])],

Colchicin [Winterstein[11])],

Amylnitrit und Nitrobenzol gehören vielleicht auch hierher (Konikoff).

Glykogenvermehrung in der Leber ist nicht häufig gefunden worden. Vor allem ist eine solche Vermehrung, Speicherung oder Stapelung experimentell nur schwer festzustellen, da die normalen Glykogenwerte auch bei ganz gleichmäßiger Kost verhältnismäßig große Schwankungen aufweisen. Sie wird, wie oben erwähnt, für Phlorrhizin als eigentliche Leberwirkung angenommen, sie ist wahrscheinlich für kleine Gaben von *Arsen*, nach dessen Einverleibung bei Hunden die alimentäre Glykosurie durch sonst sicher glykosurisch wirkende Gaben nicht zustande kommt [H. Begemann[12])]. Dies kann gar nicht anders gedeutet werden, als daß Speicherung eingetreten ist; denn die Verbrennung der Kohlenhydrate unter Arsen wird nicht beschleunigt, sondern eher verlangsamt [vgl. E. Gabbe[13])]. Auch nach *Antimon*anwendung konnten Chittenden und Blake[14]) eine, wenn auch nicht sehr erhebliche Glykogenanreicherung in einer Leber feststellen, deren Gewicht eine beträchtliche Erhöhung erfahren hatte.

[1]) Nebelthau: Zitiert auf S. 1452.

[2]) Lépine, R. u. Porteret: Rev. de méd. 1887, S. 310; zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 18, S. 154. 1888.

[3]) Isaac, S.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 100, S. 1. 1917.

[4]) Saikowski, D.: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 34, S. 79. 1865.

[5]) Boehm u. Rosenbaum: Zitiert auf S. 1453.

[6]) Kaufholz, E.: Dissert. Würzburg 1898.

[7]) Konikoff, M.: Dissert. Petersburg 1876.

[8]) Chittenden, B. H. u. J. A. Blake: Stud. lab. of physiol. chem. Yale Univ. Bd. 3, S. 106; zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 20, S. 216. 1890.

[9]) Ottow: Dissert. Würzburg 1893. — Koch: Dissert. Würzburg 1893.

[10]) Koch: Dissert. Würzburg. 1893.

[11]) Winterstein: Dissert. Würzburg 1893; zit. nach A. J. Kunkel: Handb. d. Toxikol. Jena 1901.

[12]) Begemann, H.: Dissert. Greifswald 1912.

[13]) Gabbe, E.: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 51, S. 436. 1926.

[14]) Chittenden u. Blake: Zitiert auf S. 1454.

Bei Anwendung des *Chinins* sind die Ergebnisse einander widersprechend. Nach letalen Gaben scheint die Zuckermobilisierung gehemmt zu sein [Cavazzani[1])]. Kleinere Gaben bewirken nach Tatum und Cutting[2]) eine stärkere Umwandlung von Glykogen in Zucker, die zu einer Hyperglykämie führt. Der Angriffspunkt des Chinins soll *zentral* sein, da die Hyperglykämie nach Splanchnicusdurchschneidung ausbleibt. Die Stoffwechselversuche von Gabbe an Ratten zeigen, daß durch kleine Gaben von Chinin der Sauerstoffverbrauch ohne Veränderung des respiratorischen Quotienten vermehrt wird, größere Gaben dagegen den Sauerstoffverbrauch einschränken und den respiratorischen Quotienten auf 1 ansteigen lassen. Es kommt also offenbar zu einer Zuckerverbrennung, was zu einer Glykogenverarmung der Leber führen müßte. Daß Nebelthau[3]) beim Huhn wiederum eine Vermehrung des Leberglykogens nach Chinindarreichung beobachten konnte, ist vielleicht auch hier auf die Wahl des Versuchstieres zurückzuführen.

Coffein ist von Kira[4]) als unwirksam erkannt worden. Wenn Diuretin einen Einfluß ausübte, so war dies auf die alkalische Reaktion der Lösung zu beziehen. Nach Masing[5]) wirkt *Blausäure* ebenso wie verminderte Sauerstoffzufuhr zuckermobilisierend auf die isolierte Leber.

Von der Wirkung anorganischer Substanzen auf den Glykogenbestand der Leber ist zu erwähnen: Bei Zugabe von 2—5 g Natriumbicarbonat zeigt die Leber von Hunden, die mit Fleisch gefüttert wurden, einen höheren Glykogengehalt als die in gleicher Weise ernährten Vergleichstiere [Dufourt[6])]. Eine Glykogenanreicherung haben Röhmann[7]) und Nebelthau[8]) nach Verfütterung von Ammoniumlactat und -carbonat, sowie gewissen Aminosäuren gesehen. Möglicherweise handelt es sich nur um eine Verminderung des Abbaues durch Hemmung sympathischer Reize [Fröhlich und Pollak[9])].

Nach Garmier und Lambert[10]) bedingt *Kochsalz* eine Ausschüttung des Leberglykogens, was auf eine Aktivierung der Tätigkeit der Parenchymzellen zurückgeführt wird. An der isolierten Leber beobachteten Elias und Löw[11]) bei Durchströmung mit *Phosphaten* eine erhöhte Zuckerabgabe der Froschleber. Die *Calcium*ionen rufen, je nach der Dosierung, eine verschiedene Wirkung hervor. Auf kleine Konzentrationen gibt die isolierte Froschleber mehr Zucker ab als vorher. Diese Wirkung ist an die Unversehrtheit der Leberzellen gebunden, größere Calciumkonzentrationen aber schränken die Zuckerbildung ein, und diese Wirkung läßt sich auch in Leberbreiversuchen feststellen; sie wird durch eine Verminderung der Permeabilität erklärt [Geiger und Müller[12])]. Aus diesen Versuchen läßt sich die Wichtigkeit und der Einfluß der verschiedenen Dosierung gut beurteilen.

Die weitaus meisten Versuche, die im Vorhergehenden geschildert worden sind, müßten eigentlich vom Standpunkt der Dosierung zum größten Teil wieder-

[1]) Cavazzani, E.: Arch. ital. de biol. Bd. 32, S. 350. 1900.
[2]) Tatum, A. L. u. R. A. Cutting: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 20, S. 393. 1923.
[3]) Nebelthau: Zitiert auf S. 1452.
[4]) Kira: Mitt. a. d. med. Fak. d. Univ. Tokyo Bd. 30, S. 75. 1922.
[5]) Masing, E.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 69, S. 431. 1912.
[6]) Dufourt: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1890, S. 146; zit. nach Zentralbl. f. d. ges. Physiol. Bd. 4, S. 266. 1890.
[7]) Röhmann, F.: Zentralbl. f. klin. Med. 1884, S. 2.
[8]) Nebelthau: Zitiert auf S. 1452. [9]) Fröhlich u. Pollak: Zitiert auf S. 1453.
[10]) Garmier, L. u. M. Lambert: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 49, S. 716. 1897.
[11]) Elias, H. u. A. Löw: Biochem. Zeitschr. Bd. 138, S. 279. 1923.
[12]) Geiger, E. u. L. Müller: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 108, S. 238. 1925.

holt werden und dabei nicht nur der Glykogenauf- und -abbau, sondern auch die Wirkung auf die Fermente berücksichtigt werden, die in den früheren Versuchen nur gelegentlich Erwähnung gefunden haben.

Die Leber kann bekanntlich außer aus Dextrose auch aus Fructose und Galaktose Glykogen aufbauen [Minkowski, Weinland[1])]. Bei Leberschädigung wird die Glykogenbildung aus Lävulose gehemmt, so daß es bei Einverleibung von Lävulose zur alimentären Lävulosurie kommt. Bei Vergiftungen mit Phosphor, Sublimat, Blei u. a. ist die alimentäre Lävulosurie im Tierversuch beobachtet worden. Es ist infolgedessen auch versucht worden, die alimentäre Lävulosurie für die Funktionsprüfung der Leber zu verwenden [vgl. Barlocco[2])].

b) Eiweiß. Der Einfluß der Leber auf den Eiweißstoffwechsel wird von Fischler[3]) in seiner Monographie eingehend gewürdigt. Inwiefern sich dieser Einfluß durch Arzneimittel verändern läßt (Hemmung, Förderung und qualitative Umänderung), ist bisher kaum Gegenstand experimenteller Untersuchungen gewesen:

Nach Stübel[4]) läßt sich mikrochemisch der Nachweis führen, daß in der Leber gespeichertes Eiweiß durch *Adrenalin* mobilisiert wird. Hess und Saxl[5]) zeigen, daß Hämoglobin bei der Autolyse menschlicher Lebern zerstört wird. In manchen Krankheitsfällen leidet diese Hämoglobinzerstörung, und im Tierversuch zeigt sich, daß fast alle Gifte, die infolge Leberschädigung die Hämoglobinzerstörung hemmen, zu einer Hyperglobulie führen. Die normale Tätigkeit der Leber, Hämoglobin zu zerstören, wird also durch diese Substanzen (*Coffein*, *Adrenalin*, *Arsen*, *Phosphor*, *Pilocarpin*, *Opium*) gehemmt.

Löffler[6]) hat an der isolierten Leber des Hundes den Einfluß verschiedener Substanzen auf die Fähigkeit, Harnstoff zu bilden, untersucht. Entweder wurden die Tiere mit Phosphor vergiftet oder das überlebende Organ durch *Alkohol*, *Chloroform*, *Nicotin* und *Blausäure* geschädigt. Selbst bei schwerer Erkrankung der phosphorvergifteten Tiere findet Harnstoffbildung in den überlebenden Organen bei Durchströmung mit Ammoniumsalzen statt. Starben die Tiere aber an der Phosphorvergiftung, so hörte die Synthese auf. 5—11 proz. Alkohol zur Durchströmungslösung zugesetzt, hindert in der ersten halben Stunde die Harnstoffbildung nicht, hebt sie später aber vollkommen auf. *Chloroform* hat etwa dieselbe Wirkung, *Nicotin* ist in den verwendeten Konzentrationen wirkungslos und *Kaliumcyanid* lähmt die Harnstoffbildung reversibel. Diese Lähmung kann durch Natriumthiosulfat aufgehoben oder vermindert werden, sofern die Zellstruktur unversehrt ist. Die Schädigung der Harnstoffsynthese haben Noel Paton und Eason für eine Funktionsprüfung der Leber benutzt, indem sie als Maß der Leberfunktion das Verhältnis Harnstoff-N zu Gesamt-N betrachteten.

Eine ganze Reihe von Substanzen, die eine spezifische Giftwirkung auf die Leber entfalten, führen zu einem Auftreten autolytischer Prozesse schon während des Lebens, so daß infolge der Leberschädigung eine Störung des intermediären Stoffwechsels entsteht, die die Bildung pathologischer Substanzen zur Folge hat. Es soll weiter unten darauf eingegangen werden.

---

[1]) Minkowski, O.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 31, S. 183. 1893. — Weinland, E.: Zeitschr. f. Biol. Bd. 40, S. 374. 1900.

[2]) Barlocco, A.: Policlinico Bd. 12, S. 333. 1906; zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie Bd. 36, S. 391. 1906.

[3]) Fischler, Fr.: Physiologie und Pathologie der Leber. 2. Aufl. Berlin 1925.

[4]) Stübel, H.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 185, S. 74. 1920.

[5]) Hess, L. u. P. Saxl: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 104, S. 1. 1911.

[6]) Löffler, W.: Biochem. Zeitschr. Bd. 112, S. 164. 1920.

c) Fettstoffwechsel. Der Einfluß der Leber auf den Fettstoffwechsel ist insofern von Wichtigkeit, als die Bildung der Acetonkörper nach den Untersuchungen von EMDEN[1]) und seiner Schüler in der Leber vor sich geht und nach der Auffassung von MAGNUS-LEVY[2]) mit dem Fettstoffwechsel in Verbindung steht. FISCHLER[3]) kommt auf Grund seiner Versuche und Überlegungen zu der Ansicht, daß nicht die Aufnahme des Fettes bei der Resorption eine der notwendigen Leberfunktionen ist, sondern die Verarbeitung von Fett, das ihr durch die innere Umsetzung des Stoffwechsels zugeführt wird. Eine pharmakologische Beeinflussung dieser Tätigkeit ist scheinbar noch nicht Gegenstand experimenteller Untersuchungen geworden. Die Verminderung der Acetonausscheidung durch pharmakologische Maßnahmen ist ein noch sehr unklares und wenig beackertes Gebiet. Das Insulin scheint hier wirkliche Erfolge erzielen zu können. Es ist aber wahrscheinlich, daß wir gerade durch die anorganischen Arzneimittel, z. B. das Sulfation, Magnesiumion, auch diese Tätigkeit der Leber beeinflussen könnten.

d) Wärmebildung. Als Ausdruck vermehrter Tätigkeit kann man die Erhöhung der Temperatur auffassen, die durch manche Arzneimittel in der Leber bedingt wird. Von allen Organen hat die Leber schon unter normalen Bedingungen die höchste Temperatur, und es kann keinem Zweifel unterliegen, daß die chemischen Prozesse, die sich in so vielfacher und mannigfacher Art in der Leber abspielen, die Ursache für diese Beobachtungen sind. Nach CAVAZZANI[4]) erhöhen Cocain, Opium und Galle, in die Pfortader eingespritzt, die Lebertemperatur. Curare und Chloralhydrat vermindern sie. Das Blut, das der künstlich durchströmten Leber entströmt, ist um einige Hundertstel bis Zehntel Grad wärmer, wenn der Durchströmungsflüssigkeit Cocain, Nicotin, Opium oder Galle zugesetzt wird. Die Temperaturerhöhung bleibt nach Chloralhydrat und Curare aus. Diese beiden Substanzen können auch die Erhöhung der Lebertemperatur durch Asphyxie verhindern. Ebenso hemmt Methylviolett die asphyktische Temperatursteigerung und Erhöhung des Blutzuckergehaltes. Auch die postmortale Temperatursteigerung und erhöhte Umbildung des Glykogens in Zucker wird durch Methylviolett verhindert.

Die Versuche von CRILE[5]) zeigen ganz allgemein, daß in den Organen eine erhöhte Temperatur vorhanden ist, die durch ein chemisches Agens in erhöhte Tätigkeit versetzt werden. Infolgedessen ruft Adrenalin in der *Leber*, *Strychnin* im Hirn Temperaturerhöhung hervor. Adrenalin und Atropin zusammen bedingen starke Temperatursteigerung in der Leber, Coffein und Adrenalin eine Beschleunigung des Vorganges und Alkohol mit Adrenalin eine Senkung nach vorangegangener Steigerung. Die Temperatursteigerungen betragen unter Umständen 0,5°.

3. Die typischen Lebergifte.

Phosphor. Die Erscheinungen, die man bei der Phosphorvergiftung des Menschen und Tieres zu sehen bekommt, sind allgemein bekannt. Es ist die ungeheure Ansammlung von Fett in den parenchymatösen Organen, Niere, Herz,

[1]) EMDEN, G. u. M. ALMAGIA: Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 6, S. 59. 1904. sowie viele andere Arbeiten. Zitiert bei FISCHLER, s. S. 1456.

[2]) MAGNUS-LEVY, A.: Handb. d. Stoffwechselpathol. Bd. I, S. 181. 1906.

[3]) FISCHLER: Zitiert auf S. 1456.

[4]) CAVAZZANI, E.: Accad. de scienze med. e natur. Ferrara 1897; zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 27, S. 375. 1897.

[5]) CRILE, W., A. ROWLAND u. F. WALLARE: Journ. of pharmac. a. exp. therap. Bd. 21, S. 222. 1923.

Intima der Gefäße und vor allen Dingen der Leber, sowie die trübe Schwellung und das Zugrundegehen des Zellplasmas. Der Streit, ob es sich hierbei um eine fettige Degeneration oder um eine Fettinfiltration handelt, ist noch nicht entschieden, so oft die Frage auch experimentell behandelt worden ist [vgl. Löwi[1]) und Fischler[2])]. Im Falle der fettigen Degeneration müßte aus Eiweiß Fett entstanden sein. Eine solche Fettbildung ist aber bisher noch nicht sicher erwiesen [vgl. Schmitz[3])], wenn auch die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen ist, da Eiweiß in Kohlenhydrate und diese in Fett übergehen können. Man muß aber doch wohl annehmen, daß die Hauptmenge des Fettes der Phosphorleber den Fettdepots entstammt und in die Leber eingewandertes Fett ist, das die geschädigten Zellen in Form kleiner und großer Tröpfchen erfüllt.

Bei länger sich hinziehender Vergiftung kann es nach Zugrundegehen des Parenchyms zu Wucherungen des Bindegewebes kommen, das dann narbig schrumpft und das Bild der Lebercirrhose bedingt [vgl. die Lehrbücher von Kunkel[4]) und Kobert[5]) u. a.].

Der Fettgehalt der Phosphorleber kann bis zu 75% der Trockensubstanz betragen [Rosenfeld[6]) u. a.]. Im ganzen ist nach den Versuchen von Knaster, Waldvogel und von Slowtzoff[7]) die Leber bei der experimentellen Phosphorvergiftung keineswegs immer an Gewicht vermehrt, gewöhnlich sogar vermindert. Der Glykogengehalt ist im höchsten Stadium der Phosphorvergiftung fast bis auf Spuren vernichtet, der Eiweißgehalt und das Lecithin sind ebenfalls stark vermindert. Der Wassergehalt ist vermehrt, die Trockensubstanz verringert. Die Fermente (Peroxydasen und Proteasen) nehmen zum Teil ab, zum Teil erfahren sie eine Zunahme (Amylase). Eine solche makroskopisch und chemisch nachweisbare Veränderung des Organes muß natürlicherweise bei der beherrschenden Rolle der Leber für die chemischen Umsetzungen im Organismus sich ganz besonders stark auswirken. Alle die Auf- und Abbauvorgänge, die sich in der Leber oder unter ihrer Mitwirkung durch die Fermente vollziehen, müssen quantitativ und qualitativ verändert werden und Produkte pathologischer Art entstehen lassen.

Die Menge des Harnstoffs, dessen Bildungsstätte die Leber ist, wird natürlicherweise eine Einbuße erleiden müssen. Obwohl durch den Zerfall des Eiweißes die Gesamtmenge des durch den Urin ausgeschiedenen Stickstoffs außerordentlich vermehrt wird, nimmt die Menge des Harnstoffs sogar ab. Dafür treten Aminosäuren, Leucin, Tyrosin und peptonartige Körper auf. Die Leber hat die Fähigkeit verloren, die Aminosäuren weiter abzubauen oder auch zu Körpereiweiß zu synthetisieren. Das Ammoniak des Harns ist vermehrt (wieder auf Kosten des Harnstoffs), weil die aus der Verbrennung der Kohlenhydrate stammende Milchsäure nicht zu Kohlensäure und Wasser abgebaut, sondern durch Neutralisation unschädlich gemacht wird. Möglicherweise wird sie auch, zum Teil wenigstens, in der Leber nicht wieder zu Zucker aufgebaut. Der Glykogenaufbau ist in einer solchen Leber schwer geschädigt, gleichgültig aus welchem Material der Aufbau erfolgt, Dextrose, Lävulose. Bei Zufuhr von Lävulose erscheint diese im Urin nach Maßgabe der Leberschädigung wieder, eine Beobachtung, die für die Funktionsprüfung der Leber herangezogen wurde.

[1]) Löwi, O., im Handb. d. Pathol. d. Stoffwechsels Bd. II, S. 778. Berlin 1907.
[2]) Fischler, Fr.: Physiologie und Pathologie der Leber. Berlin 1925.
[3]) Schmitz, E.: Kurzes Lehrbuch der chemischen Physiologie. Berlin 1921.
[4]) Kunkel, A.: Handb. d. Toxikologie. Jena 1901.
[5]) Kobert, R.: Lehrb. d. Intoxikationen. Stuttgart 1902.
[6]) Rosenfeld, G.: Ergeb. d. Physiol. Bd. 1, S. 651. 1902; Bd. 2, S. 67. 1903.
[7]) Slowtzoff, B.: Bioch. Zeitschr. Bd. 31, S. 227. 1911. — Knaster nach Slowtzoff. — Waldvogel: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 42, S. 200. 1904.

Im allgemeinen kann man sagen, daß durch den Phosphor die Funktionen der Leber in der Weise beeinträchtigt werden, daß die Abbauprozesse in vermehrtem Maße vor sich gehen, die Aufbauprozesse aber mehr oder weniger vollkommen gehemmt werden. Der Abbau vollzieht sich allerdings in pathologischen Bahnen, da die proteolytischen Fermente der Leber diese selbst schon intra vitam angreifen, während man ihre Wirksamkeit für gewöhnlich nur an dem aseptischen Leberbrei untersuchen kann. Diese Veränderung hat Salkowski als Autolyse bezeichnet. Einerseits werden bei der Phosphorleber die autolytischen Fermente entbunden, andererseits finden sie an dem wenig widerstandsfähigen und geschädigten Leberparenchym einen geeigneten Nährboden ihrer Wirksamkeit (Säuerung). Rona[1]) und Mitarbeiter haben aber bei der Autolyse der P.-Leber auch trotz Ausschaltung der Säuerung einen tieferen Abbau des Eiweiß, kenntlich an der größeren Menge des Aminosäurestickstoffs beobachtet.

Auf die gesamte Literatur der Phosphorleber kann nicht eingegangen werden; es muß genügen, hier die herrschenden Ansichten wiederzugeben. (Näheres in den Handbüchern der Pharmakologie und Toxikologie.)

Unter besonderen Umständen, sehr langdauernde oder oft wiederholte Narkosen, kann auch das *Chloroform* schwere Leberveränderungen hervorrufen, die sich gelegentlich in ihrer äußeren Form in nichts von denen einer Phosphorleber unterscheiden. Auch die Lebercirrhose ist nach Chloroformdarreichung möglich. Aber selbst bei geringen Gaben kann man im Tierversuch mikroskopisch Veränderungen der Leber feststellen [Rathéry[2])].

Doyon führt die schlechte Gerinnbarkeit des Blutes auf die Schädigung der Leber zurück, die nicht imstande sei, das Fibrinogen in genügender Menge zu bilden und vielleicht auch Antithrombin in den Kreislauf entläßt. Es ist bemerkenswert, daß junge Tiere gegen Chloroform wie gegen andere Lebergifte weniger empfindlich sind als ältere, was auf einen höheren Gehalt der Leber an Glykogen zurückgeführt wird. Fettmast erhöht die Giftigkeit des Chloroforms für die Leber, Glykogenmast vermindert sie (Opitz und Alford). Ähnlich wie das Chloroform wirken auch die chlorhaltigen Schlafmittel bei geeigneter Dosierung und hinreichend langer Verwendung.

Als Lebergifte werden ferner noch das *Arsen* und *Antimon* genannt. Diese zur selben chemischen Gruppe wie der Phosphor gehörende Substanzen haben auch die gleiche oder ähnliche Wirkung, wenn auch in etwas abgeschwächter Form. Leberverfettung wird in höherem Maße vom Antimon als vom Arsen hervorgerufen. Zu den Lebergiften können auch fast alle Schwermetalle gerechnet werden. Eine besondere Stellung nimmt vielleicht das Kupfer ein, das, wie ältere und neuere Versuche ergeben haben, imstande ist, cirrhotische Prozesse in der Leber hervorzurufen [Mallory[3])].

Es kann auch gar keinem Zweifel unterliegen, daß dem Alkohol bei akuter Vergiftung und bei chronischer Darreichung eine leberschädigende Wirkung zukommt, und daß es möglich ist, selbst eine Lebercirrhose experimentell hervorzurufen.

Ähnliche Veränderungen wie Phosphor können bei Vergiftung mit Knollenblätterschwamm auftreten (vgl. Kobert, Toxikologie).

Daß die Röntgenstrahlen, besonders in der Leber neugeborener Tiere, schwere Schädigungen des Gewebes und Störungen der Funktion verursachen, wird von

[1]) Rona, P., E. Mislowitzer u. S. Seidenberg: Biochem. Zeitschr. Bd. 146, S. 26. 1924; s. auch M. Jacoby: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 30, S. 174. 1900.

[2]) Literatur bei M. Kochmann in Heffters Handb. d. exp. Pharmakol. Bd. I. Berlin 1920.

[3]) Mallory, F. B.: Arch. of int. med. Bd. 37, S. 336. 1926.

Tribondeau und Hudellet[1]) gezeigt. Bei der Rolle, die die Leber im Stoffwechsel des Organismus spielt, darf es nicht wundernehmen, daß alle Substanzen, die mit ihr in Berührung kommen, in ihr abgelagert, durch sie ausgeschieden werden, bei genügend langer Einwirkung die Leber auch in irgendeiner Weise anatomisch und funktionell schädigen können. So sehen wir, daß auch Chinin und nichtchlorhaltige Narkotica imstande sind, eine Giftwirkung zu entfalten. Hierher gehören auch die Blutgifte (Toluylendiamin u. a.).

Daß auch Extrakte von frischer Kaninchenleber für andere Tiere giftig sind, sei noch nebenbei bemerkt. Mairet und Vires[2]) sahen nach Injektion dieser Extrakte Exophthalmus, Verlangsamung der Atmung, Kreislaufstörungen, Durchfälle, Temperatursturz und Koma auftreten.

4. Entgiftende Wirkung der Leber.

Die Erkenntnis von der zentralen Stellung der Leber bei allen chemischen Vorgängen des tierischen Organismus ist sicherlich keine Errungenschaft des letzten Jahrzehnts. Jedenfalls hat die Pharmakologie und Toxikologie die außerordentliche Wichtigkeit der Leber für die Wirkung der Gifte seit langem erkannt und infolgedessen ihre Rolle als vergiftungshinderndes und giftempfindliches Organ vielfach untersucht.

Es ist bekannt, daß eine Reihe pharmakologisch wirksamer Substanzen einen anderen, gewöhnlich schwächeren Einfluß entfalten, wenn sie per os, als wenn sie parenteral, aber auch per rectum in den Organismus eingeführt werden [Héger[3]), Schiff[4]) u. a.]. So konnte z. B. Roger[5]) feststellen, daß Chinin, Atropin, Hyoscyamin, Morphin, Curare, bei Injektion verdünnter Lösungen in die Pfortader, halb, ja sogar ein Drittel so toxisch wirken wie bei Einspritzung in die Vena jugularis. Die Versuchsergebnisse der genannten Forscher sind im allgemeinen wohl bestätigt worden. Wenn Chouppe und Pinet[6]) eine entgiftende Wirkung der Leben gegenüber dem Strychnin nicht feststellen konnten, so lag das, wie Roger[5]) in neuen Versuchen an Frosch und Meerschweinchen beweisen konnte, an technischen Fehlern. Kotliar[7]) konnte bei Hunden mit Eckscher Fistel feststellen, daß die Wirkung des Atropins schneller und kräftiger auftrete als bei normalen Tieren, und Schupfer[8]) fand die Giftigkeit des Cocains, Atropins Apomorphins und Pilocarpins bei Fröschen, denen die Leber exstirpiert worden war, um 50—60% größer als bei unverletzten Tieren; allerdings muß die Schwere des operativen Eingriffs mit in Betracht gezogen werden.

Es kann wohl keinem Zweifel unterliegen, daß diese Giftabschwächung zum Teil auf einer einfachen Retention in der Leber beruht, die dann die wirksame Substanz in kleinsten Mengen und Konzentrationen entläßt und an das Blut abgibt. Ob diese Mengen nicht gerade das therapeutische Moment darstellen, ist eine schwer zu beantwortende Frage. Roger zeigte, was den gerichtlichen Chemikern schon seit langem bekannt ist, daß man durch geeignete Lösungsmittel

[1]) Tribondeau, L. u. G. Hudelet: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 62, S. 103. 1907.

[2]) Mairet und Vires: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 48, S. 1071. 1896.

[3]) Héger: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences 1880.

[4]) Schiff, M.: Arch. sc. phys. et nat. Genf 1877; Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1878. S. 5.

[5]) Roger, G. H.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 63, S. 407. 1886. — Roger, G. H.: Action des foie sur les poisons. Paris 1887.

[6]) Chouppe, H. u. Pinet: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 105, S. 1023. 1887.

[7]) Kotliar, E.: Arch. des sciences biol. Petersburg Bd. 2, S. 587. 1893.

[8]) Schupfer: Arch. ital. de biol. Bd. 26. 1896.

manche Gifte, z. B. Strychnin, der Leber wieder in einer Form entziehen könne, die bei Fröschen und anderen Tieren die typischen Vergiftungserscheinungen auslöst. Woronzoff[1]) und Leobowitsch[2]) zeigten dann an isolierten, mit Ringer-Locke-Lösung durchspülten Lebern von Kaninchen, Katzen und Hunden, daß Curare, Nicotin, Aconitin, Muscarin, Digitalein, Chlorbarium, Atropin, Eserin, Strychnin, Ricin, Pikrotoxin, Phenol, Alkohol, Adrenalin bei mehrmaliger Durchleitung durch das Organ in der Leber fixiert wurden. Der Grad dieser Fixation ist von der Lebenenergie der Leberzellen bzw. ihrer Schädigung abhängig und läßt sich durch andere Gifte beeinflussen. So beeinträchtigt Phenol die Tätigkeit der Leberzellen, während Sublimat die Entgiftung des Muscarins wesentlich steigert. Die Leber von Tieren, die mit Alkohol, Sublimat oder Phosphor vergiftet worden waren, zeigten im allgemeinen eine größere entgiftende Tätigkeit als die Lebern von normalen Tieren. Eine Entgiftung des Apomorphins findet bei diesen nicht statt. Rothberger und Winterberg[3]) beobachteten bei Hunden eine Abschwächung der Strychnin- und Nicotinwirkung im Vergleich zu Tieren mit Eckfistel. Atropin und Curare werden nicht geschwächt. Nach Ansicht der Autoren handelt es sich zum Teil wenigstens nicht um eine spezifische Schutzwirkung der Leber, da auch andere Capillargebiete derartige Wirkungen ausüben können. Eine scheinbare Ausnahme macht das Toluylendiamin[4]), von dem Hunde mit Eckscher Fistel größere Gaben vertragen als die normalen Vergleichstiere. Die naheliegende Erklärungsmöglichkeit würde die sein, daß die wirksame Substanz aus dem Toluylendiamin erst im tierischen Organismus entsteht[5]). Die Tatsache aber, daß die Giftwirkung[6]), Hämolyse und Ikterus, nach Milzexstirpation ausbleibt, hat Veranlassung dazu gegeben, eine Komponente der hämolytischen Wirkung in den Zellen des reticulo-endothelialen Systems zu suchen.

Die Schwermetalle werden wohl ohne Ausnahme zu einem erheblichen Anteil in der Leber zurückgehalten. Die Angaben darüber stammen gelegentlich schon aus der Mitte des vorigen Jahrhunderts. So wurde Kupfer 1859 von Claude Bernard[7]), Zink sogar schon 1851 von Michaelis[8]) in der Leber nachgewiesen. Orfila[9]) berichtet in seinem Lehrbuch der Toxikologie über Versuche des Nachweises von Metallen und Metalloiden in der Leber. In der Folgezeit wurde die Verteilung der wirksamen Substanz im Tierkörper vielfach zum Gegenstand der experimentellen Untersuchung gemacht, gewöhnlich im Anschluß an beobachtete Vergiftungen. Es würde zu weit führen, alle diese Untersuchungen hier anzuführen. Es sei deshalb auf die Lehrbücher und Handbücher der Toxikologie[10]) und Pharmakologie sowie auf Zusammenstellung, wie z. B. die von Rost[11]) über Kupfer und Zink, verwiesen.

Durch neuere Versuche wurde festgestellt, daß Metalle in kolloider Form und andere Kolloide, z. B. Farbstoffe, von den Zellen des reticulo-endothelialen

[1]) Woronzoff, W. N.: Int. Beitr. z. Pathol. u. Therap. d. Ernährungsst. Bd. 3, S. 180. 1913.
[2]) Leobowitsch, A. R.: Zitiert nach Maly's Jahrb. d. Tierchem. Bd. 43, S. 418. 1913.
[3]) Rothberger, C. J. u. H. Winterberg: Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérapie Bd. 15, S. 339. 1905.
[4]) Stadelmann, E: Arch f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 14, S. 231 u. 423. Rothberger, C. J. u. H. Winterberg: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 1, S. 315. 1915.
[5]) Kunkel, A. J.: Handb. d. Toxikologie. Jena 1901.
[6]) Banti: nach G. Joachimoglu in Heffters Handb. d. exp. Pharmakol. Bd. I, S. 1103. Berlin 1923.
[7]) Bernard, Cl.: Leçons sur les propriétés phys. Bd. 2, S. 212. 1859.
[8]) Michaelis, A.: Arch. f. phys. Heilkunde Bd. 10, S. 109. 1851.
[9]) Orfila, M.: Lehrb. d. Toxikologie, übersetzt von G. Krupp, 5. Aufl. Braunschweig 1854.
[10]) Kunkel, A. J.: Handb. d. Toxikologie. Jena 1901. — Kobert, R.: Lehrbuch. — Lewin, C.: Die Nebenwirkungen der Arzneimittel, 2. Aufl.
[11]) Rost, E.: Arbeit. a. d. Reichsgesundheitsamt. Bd. 51. S. 494. 1913.

Systems (Aschoff) fixiert werden [Suganuma[1]), Petroff[2]), Lepehne[3])]. Duhamel[4]) wies nach, daß 15 Minuten nach intravenöser Injektion kolloider Lösungen von Silber, Platin, Quecksilber, Eisen und Selen etwa zwei Drittel in der Leber wiederzufinden ist. Besonders Platin und Silber sind in den Kupfferschen Sternzellen abgelagert. Von den letzteren wurde beispielsweise das Kollargol in großer Menge fixiert. Von Suganuma u. a. wurde die Ansicht ausgesprochen, daß es gelänge, auf diese Weise die Sternzellen außer Tätigkeit zu setzen, sie zu blockieren, eine Ansicht, die allerdings nur bedingt richtig zu sein scheint.

Wie die geschilderte Wirkung (Rentention) zustande kommt, ist zweifellos nicht einheitlich zu beantworten. Die Schwermetalle werden möglicherweise zum Teil vielleicht nur durch Adsorption gebunden, zum Teil in schwerer lösliche organische Verbindungen übergeführt. Eine große Anzahl der Alkaloide wird wohl nur verhältnismäßig locker durch Adsorption an die Oberfläche gewisser Kolloide der Leber fixiert. Slowtzoff[5]) ist der Ansicht, daß die arsenige Säure von den löslichen Nucleoalbuminen der Leber gebunden wird, und schon vorher hatte von Vamossy[6]) ausgedehnte Versuche über die Bindung der Gifte in der Leber angestellt. Nach ihm werden Kupfer und Blei von den löslichen und unlöslichen Nucleoalbuminen der Leber, Quecksilber von den Globulinen, Arsen von den Nucleo- und Nucleoalbuminen, Zink von den löslichen Nucleoalbuminen gebunden. von Vamossy ist der Ansicht, daß das Retentionsvermögen der Leber für Metalle mit der Menge der Eiweißstoffe in unmittelbarem Verhältnis stehe. Fettig degenerierte Organe können das Metall nicht zurückhalten, am wenigsten die Leber hungernder Kaninchen. Während aber Roger[7]) die entgiftende Wirkung auf eine Paarung mit dem Glykogen oder der Glucose in Zusammenhang bringt, leugnet von Vamossy die Bedeutung des Glykogens vollständig. Nach ihm ist eine glykogenfreie Leber ebenso funktionsfähig, Strychnin, Chinin, Atropin zu binden, wie eine glykogenreiche. Die Alkaloide werden am besten von den Nucleinen zurückgehalten, deren Menge in der Leber hungernder Tiere vermindert ist. Djatschkow[8]) meint, daß Strychnin an Albumin locker gebunden ist.

Ob die Verbindung der Gallensäuren mit Alkaloiden (Strychnin, Brucin, Chinin, Chinchonin u. a.), die, in vitro möglich, schwer wasserlöslich sind, an der Entgiftung beteiligt sind, scheint deshalb fraglich, weil diese Verbindungen im Überschuß der Gallensäuren wieder aufgelöst werden können [de l'Arbre[9])]. Andere Substanzen werden, wie z. B. der Campher, durch die Desoxycholsäure sogar wasserlöslich gemacht.

Bei der Entgiftung mancher Substanzen spielen aber auch chemische Umsetzungen aller Art eine große Rolle, die sich, wenn auch natürlich nicht ausschließlich, doch zu einem erheblichen Teil in der Leber vollziehen. Es handelt sich hierbei zum Teil um Oxydations- und Reduktionsvorgänge, zum Teil um Spaltungen, aber auch um Synthesen, wie z. B. die Paarung des Camphers mit Glucuronsäure oder die des Phenols mit Schwefelsäure.

[1]) Suganuma: Biochem. Zeitschr. Bd. 144, S. 141. 1924.
[2]) Petroff, J. R.: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 35, S. 219. 1923.
[3]) Lepehne, G.: Verein f. wiss. Heilk. Königsberg 10. IV. 1912; Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 536.
[4]) Duhamel: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 82, S. 724. 1919.
[5]) Slowtzoff, B.: Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 1, S. 281.
[6]) Vamossy, Z. v.: Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérapie Bd. 13, S. 155. 1904.
[7]) Roger, G. H.: Action des foie sur les poisons. Paris 1887.
[8]) Djatschkow, A.: Dissert. Petersburg 1907; zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 38, S. 456. 1908.
[9]) de l'Arbre, W. F.: Dissert. Dorpat 1871.

Wenn Schiff[1]) bei einer Verreibung des Nicotins mit Leberbrei diesen Brei nunmehr bei Fröschen nicht mehr giftig fand, so braucht eine Zerstörung des Alkaloids allerdings noch nicht vorhanden gewesen zu sein, denn auch eine sehr starke adsorptive Bindung, vgl. Tierkohle, wäre imstande, das Nicotin unschädlich zu machen. Dixon und Lee[2]) sind aber der Ansicht, daß bei nicotingewöhnten Tieren die Leber das Alkaloid tatsächlich zerstört, und zwar in höherem Maße als die nichtgewöhnten Kaninchen. Eine Zerstörung durch Oxydation ist mit Sicherheit beim Äthylalkohol festgestellt worden [Batelli und Stern[3])].

An der Froschleber konnte Clark[4]) keine Zerstörung des Nicotins feststellen. Dagegen beobachtete er eine Zerstörung des Atropins in der Leber von Frosch und Kaninchen, die infolgedessen sehr große Gaben des Alkaloids vertragen, während Katzen, Hunde und Ratten im hohen Maße atropinempfindlich sind, da ihre Lebern nicht imstande sind, das Atropin durch Zerstörung zu entgiften. Nach diesen eben geschilderten Versuchen würde also die Leber zwei wichtige Funktionen haben: im Falle des Nicotins würde sie bei der *Gewöhnung* an ein Gift eine wichtige, wenn auch nicht die ausschließliche Rolle spielen, und der Fall des Atropins wäre ein Fingerzeig für die Erklärung des Mechanismus der angeborenen *Immunität* einem Gift gegenüber.

Es ist zweifelhaft, ob die Bindung aromatischer Substanzen an die Schwefelsäure allein in der Leber vor sich geht. Lade[5]) hat beim Hund mit Eckscher Fistel eine regelrechte Bildung von Ätherschwefelsäure beobachten können, und Lang[6]) konnte bei Gänsen nach Leberexstirpation noch die Ausscheidung von Ätherschwefelsäure feststellen. Auf der anderen Seite aber hat Embden und Gläßner[7]) lediglich in der überlebend gehaltenen Leber und nicht in anderen Organen die Paarung von Phenol und Schwefelsäure beobachten können. Die Leber ist auch das Organ, in dem die größten Mengen von Ätherschwefelsäure gefunden werden. Man wird also die Leber nicht für die alleinige Bildungsstätte der Ätherschwefelsäure ansehen dürfen, wird ihr aber im allgemeinen einen recht erheblichen Anteil zubilligen müssen. Substanzen, die durch Bindung an Schwefelsäure entgiftet werden, sind: Phenol, Kresol, Thymol, Dioxybenzole, Methylhydrochinin, Orcin, Pyrogallol, Tribromphenol, o-Nitrophenol, p-Amidophenol, Protocatechusäure, Tannin, Salicylamid, m- und p-Oxybenzoesäure, Oxychinolinsulfat, Carbosteril, Indol, Scatol u. a. Über den Mechanismus der Kupplung und die Veränderung der Substanzen vor der Paarung mit Schwefelsäure kann hier nicht eingegangen werden. Zusammenfassend ergibt sich, daß Phenol und Substanzen, die durch Oxydation im Körper in Phenole übergeführt werden können, mit Schwefelsäure gepaart und dadurch in ungiftigere Verbindungen übergeführt werden.

Es ist sehr wahrscheinlich, daß auch die Bildung der gepaarten *Glucuronsäuren* in der Leber vor sich geht, die unter Schonung der Aldehydgruppe die Glykose an der primären Alkoholgruppe oxydiert [s. Schmitz[8]) und vgl. auch Schmiedeberg[9]) und H. Meyer über diese Frage]. Auch Fischler[10]) hält die Leber für eine Bildungsstätte der Glucuronsäure wofür auch der Befund von Destré

[1]) Schiff: Zitiert auf S. 1460.
[2]) Dixon, W. E. u. W. E. Lee: Quart. journ. of exp. physiol. Bd. 5, S. 273. 1912.
[3]) Batelli, F. u. L. Stern: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 67, S. 419. 1909 u. Bd. 68, S. 3. 1910.
[4]) Clark, A. J.: Quart. journ. of exp. physiol. Bd. 5, S. 386. 1912.
[5]) Lade, F.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 79, S. 327. 1912.
[6]) Lang, G.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 29, S. 305. 1900.
[7]) Embden, G. u. K. Gläßner: Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 1, S. 310. 1902.
[8]) Schmitz, E.: Kurzes Lehrb. d. chem. Physiologie. Berlin 1921.
[9]) Schmiedeberg, O.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 14, S. 306. 1877.
[10]) Fischler, F.: Physiologie und Pathologie der Leber, 2. Aufl. Berlin 1925.

und van Dooren[1]) spricht, daß im Harn von Leberkranken die Naphthoresorcinprobe negativ ausfällt. Die Gesetzmäßigkeit der Paarung körperfremder Substanzen mit Glucuronsäure ist von O. Neubauer[2]) festgestellt worden. Nach ihm unterliegen die sekundären Alkohole, in geringerem Grade auch die primären sowie die Ketone einschließlich des Acetophenons dieser Kuppelung mit Glucuronsäure. Bekannt ist ferner, die Entgiftung des Camphers, des Choralhydrates, einer Reihe von ätherischen Ölen und der Terpene, sowie der Phenole, in letzterem Falle nur dann, wenn die Paarung mit Ätherschwefelsäure für die Entgiftung nicht ausreicht, also nicht genügend Schwefelsäure zur Verfügung steht. Schüller[3]) führt die entgiftende Wirkung darauf zurück, daß die lipoidlöslichen Gifte in die lipoidunlöslichen, gepaarten Glucuronsäuren übergeführt werden.

Ein weiterer Entgiftungsmechanismus der Leber der Omni- und Carnivoren [Pflanzenfresser sind dazu nicht befähigt], besteht darin, daß saure Substanzen, gleichgültig ob sie wie beim Diabetes mellitus im Organismus entstehen oder von außen eingeführt werden, durch Ammoniak entgiftet werden, das aus Harnstoff in der Leber entsteht[4]).

Ob die Paarung von Carbaminsäure mit gewissen Aminosäuren unter Wasseraustritt durch Bildung von Uraminosäuren in der Leber vor sich geht, ist scheinbar noch nicht genauer festgestellt, aber doch sehr wahrscheinlich. Möglicherweise könnte auch die Leber unter gewissen Umständen für Paarungsprozesse mit Glykokoll herangezogen werden, wenn die Niere für diese Zwecke nicht ausreicht. Da alle diese Paarungen zu ungiftigeren Produkten führen, so verdienen sie in hohem Maße das Interesse des Toxikologen.

Zu den Entgiftungsvorgängen, die sich in der Leber abspielen, gehört die Einführung und Wegnahme von Methylgruppen. So werden Pyridin[5]), Selen- und Tellurverbindungen[6]) methyliert, Trimethylamin[7]) und Purinbasen[8]) entmethyliert.

5. Ausscheidung durch die Galle.

Die Leber ist Stätte der Ausscheidung für eine ganze Reihe pharmakologisch wirksamer Substanzen, deren Nachweis dann in der Galle geführt werden kann. 1857 hat Mosler[9]) Jodkalium, Kupfer, Traubenzucker und Rohrzucker in der Galle nachgewiesen. Wichert[10]) konnte sich durch seine Versuche von der Anwesenheit des Jods und Broms nach Darreichung der entsprechenden Halogensalze, ferner von Eisen, Nickel, Mangan, Silber, Blei, Wismut, Arsen, Antimon überzeugen. Heubel und Annuschat[11]) wiesen das Blei in der Galle nach. Wenn die Schwermetalle gelegentlich nicht in der Galle gefunden werden, so liegt das wahrscheinlich an der Unmöglichkeit, die geringen Mengen analytisch zu fassen, oder an den zeitlichen Verhältnissen der Ausscheidung. Meder[12]) zeigte beispiels-

[1]) Destré, P. u. F. van Dooren: Arch. des maladies de l'appar. dig. et de la nutrit. Bd. 14, S. 898. 1924.

[2]) Neubauer, O.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 46, S. 133. 1901.

[3]) Schüller, J.: Verhdlg. d. Dtsch. pharmak. Gesellsch. Leipzig 1922.

[4]) Walter, Fr.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 7, S. 148. 1877. — Literatur bei O. Loewi im Handb. d. Pathol. d. Stoffwechsels Bd. II, S. 673. 1907.

[5]) His, W.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 22, S. 253. 1887.

[6]) Hofmeister, F.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 33, S. 198. 1894.

[7]) Löffler, W.: Biochem. Zeitschr. Bd. 85, S. 231. 1918 (daselbst Literatur).

[8]) Gottlieb, R. u. G. Bondzynski: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 36, S. 45. 1895. — Vgl. J. Bock in Heffters Handb. d. exp. Pharmakologie. Berlin 1924.

[9]) Mosler, Fr.: Dissert. Gießen 1857. Ältere Literatur bei E. Wiechert (s. nächste Fußnote).

[10]) Wichert, E.: Dissert. Dorpat 1860.

[11]) Annuschat, A.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 7, S. 45. 1877.

[12]) Meder, E.: Dissert. Würzburg 1892.

weise, daß nach einer größeren Kalomelgabe sich in den ersten zwei Tagen kein Quecksilber in der Galle vorfindet, daß sich aber das Metall reichlich nachweisen läßt, wenn Kalomel längere Zeit (18 Tage) gegeben wurde und die gesamte Galle dieser Zeit zur Untersuchung gelangte. Oidhmann[1]) berichtet, daß in Gallensteinen Calcium, Mangan, Zink, Arsen, Antimon und Quecksilber nachgewiesen werden konnten.

Äthyl- und Methylalkohol gehen nach Brauer[2]) sehr leicht in die Galle über. Bei genügend großen Gaben bedingen sie eine Schädigung des Leberparenchyms, die sich durch Auftreten von Eiweiß in der Galle kundgibt. Auch morphologische Elemente, Epithelien und, in Angleichung an eine Nierenerkrankung, hyaline Zylinder, zuweilen auch Gallengangepithelzylinder, wurden beobachtet. Menthol und Hexamethylentetramin werden ebenfalls durch die Lebergalle ausgeschieden [Stern[3]), Crowe[4])]. Nach großen Gaben von Hexamethylentetramin sollen nach dem letztgenannten Forscher die Galle und die Gallenwege desinfiziert werden. Bei Schädigung der Leber wird die Ausscheidung von körperfremden und wahrscheinlich auch körpereigenen Substanzen verringert. Diese Tatsache wird für die Leberdiagnostik fruchtbar gemacht. Brauer hat an Hund und Mensch nachgewiesen, daß Methylenblau zum Teil als Leukobase in den ersten Stunden nach der Darreichung in prozentual und gelegentlich auch absolut größerer Menge in die Galle ausgeschieden wird als in den Urin. Später erkannte man, daß noch andere Farbstoffe durch die Galle eliminiert werden, unter denen sich nach den Versuchen von Whipple[5]) Phenoltetrachlorphthalein verhältnismäßig leicht mit genügender Genauigkeit in des Faeces colorimetrisch bestimmen läßt. Es wird infolgedessen von Whipple zur Prüfung der Leberfunktion empfohlen. Dieser Forscher im Verein mit Christman[6]) zeigte durch Tierversuche, daß nach Schädigung der Leber durch Chloroform, Phosphor u. a. die ausgeschiedene Farbstoffmenge mit dem Grade der Schädigung sinkt. Bei Leberstauung und Tieren mit Eckscher Fistel ist die Phthaleinausscheidung ebenfalls vermindert. Sie sinkt auch ab nach Nebennieren- und Pankreasexstirpation, während die Abtragung der Epithelkörperchen manchmal leichte Steigerung bedingt. Nach Exstirpation der Hypophyse kommt es ebenfalls zum Absinken der Farbstoffausscheidung, das allerdings für eine kurze Zeit der Rückkehr zum normalen Verhalten unterbrochen ist. Die Verfasser schließen aus diesen Versuchen auf die starke Beteiligung der Leber bei den Störungen, die sich im Anschluß an die Abtragung inkretorischer Organe entwickeln.

6. Bedeutung der Leber für die Blutverteilung.

Aus den Arbeiten von Pick[7]) und seinen Schülern, Mautner, Bär[8]) und Rössler[8]), sowie Lampe und Mehes[9]) ergibt sich, daß die Leber für die Blutverteilung im Organismus eine außerordentlich große Bedeutung besitzt. Nach Mautner und Pick ist die blutdrucksenkende Wirkung des Histamins in erster Linie auf eine mangelhafte Füllung des Herzens zurückzuführen, die durch

[1]) Oidhmann: Die anorganischen Bestandteile der Leber. Preisschrift Würzburg 1853.
[2]) Brauer, L.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 40, S. 182. 1904.
[3]) Stern, R.: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 59, S. 129. 1908.
[4]) Crowe, J.: Johns Hopkins hosp. bull. 1913; zit. nach Meyer u. Gottlieb: Experimentelle Pharmakologie, 7. Aufl., S. 214. 1925.
[5]) Whipple, G. H.: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 19, S. 751. 1914.
[6]) Whipple, G. H. u. Christman: Journ. of exp. med. Bd. 20, S. 297. 1914.
[7]) Mautner, H. u. E. P. Pick: Münch. med. Wochenschr. 1916, S. 1141 u. Biochem. Zeitschr. Bd. 127, S. 72. 1922.
[8]) Bär, R. u. R. Rössler: Wien. Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 37.
[9]) Lampe, W. u. J. Mehes: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 117, S. 115. 1926.

eine Behinderung des Blutabflusses aus der Leber, in zweiter auch aus der Lunge, bedingt ist. Durch den teilweisen Verschluß der feinen Verzweigungen der Vena hepaticae wird eine Stauung in den Lebercapillaren veranlaßt, die sich auch auf das übrige Splanchniscusgebiet ausdehnt und auch dort zu einer Erweiterung der Venen und Capillaren führt. Tieren, die auf Histamin mit einer Blutdrucksteigerung reagieren, z. B. Kaninchen, fehlt die Lebersperre. An der isolierten Leber wurde unter Einwirkung des Histamins eine erhebliche Vergrößerung des Organes bei gleichzeitiger Verminderung des Ausflusses festgestellt. Bei Durchströmung der Leber von der Vena hepatica aus tritt als Histaminwirkung eine Verkleinerung der Leber ein, was nach den Anschauungen von Pick so zu erklären wäre, daß die Sperre den Zufluß hindert.

Adrenalin übt, gleichgültig ob die Durchströmung der Leber von der Vena portae oder hepatica ausgeführt wird, immer dieselbe Wirkung aus, nämlich eine Verkleinerung der Leber und Hemmung des Ausflusses.

Die Digitalisglykoside, Strophanthin, Digitoxin und Verodigen bewirken an der isolierten Leber eine Verengerung der Gefäße. Dabei ist für die Wirkung vor allen Dingen die Menge des Giftes maßgebend, das von der Zelle aufgenommen wird. Saponin führt im Gegensatz dazu nur zu einer sehr schnell auftretenden und schnell vorübergehenden Gefäßkontraktion.

V. Pankreas.

Die Innervation des Pankreas ist etwa die gleiche wie die des Magens; allerdings scheint die Vagusreizung nur eine sehr geringe Wirkung auf die Saftsekretion auszuüben. Dementsprechend zeigt auch die parenterale Darreichung von Pilocarpin und Atropin nur einen verhältnismäßig kleinen Einfluß im Sinne einer Sekretionsförderung bzw. Abnahme, besonders im Vergleich mit der Einwirkung auf die Speichelabsonderung. Gottlieb[1]) konnte aber doch beim Kaninchen durch Pilocarpin eine deutliche Sekretionssteigerung erzielen. Der abgesonderte Bauchspeichel war reicher an festen Bestandteilen (bis zu 3,14%). Er gerinnt gallertig, wie auch das Sekret des Hundes. Physostigmin ruft, ähnlich dem Pilocarpin, eine kurzdauernde vorübergehende Steigerung der Absonderung hervor. Auch dem Cholin kommt nach Prevost[2]) eine sekretionsfördernde Wirkung zu, die nach Schwarz[3]) allerdings nur den großen Cholingaben eigen ist, während kleinere angeblich hemmen. Camus und Gley[4]) beobachteten die gleiche Wirkung nach Verabreichung von Muscarin.

Beim Hund sah Lepage[5]) eine bedeutende Absonderung nach Pilocarpin, Eserin und Muscarin; der dabei sezernierte Saft wirkte proteolytisch, und zwar um so stärker, je langsamer die Sekretion in Gang kam. Während der durch Secretin hervorgerufene Pankreassaft erst mittels Enterokinase aktiviert wird, besitzt der Pilocarpinsaft von Anfang an eine verdauende Wirkung [Delezenne[6])], und Launoy[7]) zeigte, daß immer Leukocyten in dem Saft vorhanden sind, die durch Abgabe einer Kinase den Pankreassaft sofort aktivieren.

[1]) Gottlieb, R.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 33, S. 261. 1895.
[2]) Prevost, J. L.: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 73, S. 381. 1874.
[3]) Schwarz, K.: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 33, S. 337. 1909.
[4]) Camus, L. u. E. Gley: Arch. des sciences biol. Petersburg Bd. 11, Suppl., S. 201. 1905/06.
[5]) Lepage, L. J.: Thèse de Lille 1904. Nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 34, S. 341. 1904.
[6]) Delezenne, C.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 54, S. 890. 1902.
[7]) Launoy, L.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 56, S. 245 u. 579. 1904.

Die Beobachtungen der genannten Forscher wurden auch von Camus und Gley[1]) bestätigt.

Die Einwirkung der parasympathischen Reizgifte wird auf Grund ähnlicher Versuche und Beobachtungen, wie sie bei den Speicheldrüsen erhoben wurden, auf eine unmittelbare Einwirkung des Pilocarpins auf die Nervenendigungen der Sekretionsnerven zurückgeführt. Jedenfalls ist Entleerung von Magensaft in das Duodenum keine Vorbedingung für die Saftabsonderung nach Pilocarpin, da auch nach Abbindung des Pylorus die Parasympathicusreizwirkung vorhanden ist. Die abweichende Ansicht von Hustin[2]) wurde von Camus und Gley[3]) experimentell widerlegt.

Die durch Pilocarpin hervorgerufene Saftabsonderung tritt beim atropinisierten Tier nur in geringem Maße zutage [Camus und Gley[4])]. Gegenteilige Ansichten fehlen aber nicht; so konnte z. B. Gottlieb beim Kaninchen durch Atropin keine Hemmung beobachten. Pawlow[5]) und seine Schüler sind aber sogar der Ansicht, daß auch Tiere, die vorher nicht mit Pilocarpin behandelt worden waren, nach Atropinisierung eine Hemmung der Pankreasabsonderung zeigen. Wertheimer und Lepage[6]) machen ferner darauf aufmerksam, daß auch sehr große Gaben von Atropin nicht zu einem völligen Aufhören der Saftsekretion führen. Modrakowski[7]) vertritt sogar die Ansicht, daß ganz große Gaben des Alkaloids fördernd wirken. Wertheimer und Boulet[8]) sahen manchmal gleichfalls Zunahme der Saftsekretion, was sie auf die gleichzeitig eintretende Blutdrucksenkung, möglicherweise auch mit einem schnelleren Übertritt sauren Speisebreies aus dem Magen in den Darm in Zusammenhang bringen, ohne die hemmende Wirkung des Atropins in kleineren Gaben zu bestreiten. Die durch Secretin hervorgerufene Pankreassaftabsonderung kann durch Atropin nicht gehindert werden [Wertheimer und Dubois[9])]; und Smirnow[10]) zeigte, daß der nach Verfütterung von neutralem Fett abgesonderte Bauchspeichel an Menge zwar nicht vermindert sei, aber nach Atropinisierung weniger Stickstoff und festen Rückstand enthalte.

Nicotin besitzt nach Dixon[11]) keinen Einfluß auf die Bauchspeicheldrüse, Edmunds[12]) beobachtete anfänglich als Folge einer Vasoconstriction Hemmung der Saftabsonderung, die im weiteren Verlauf wieder zunahm.

Adrenalin hat keine eindeutige Wirkung auf die Saftabsonderung des Pankreas. Zweifellos kommt es nach parenteraler Zufuhr des Adrenalins zunächst zu einer Verminderung, ja sogar Aufhebung der Saftsekretion, selbst dann, wenn Secretineinspritzung sie vermehrt hat. Da aber gleichzeitig eine Abnahme des Organvolumens beobachtet wird, muß eine Anämie als Ursache für das Aufhören der Saftsekretion angesehen werden [Edmunds[12]), Benedicenti[13]), Mann und Mac

---

[1]) Camus, L. u. E. Gley: Zitiert auf S. 1466.
[2]) Hustin, A.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 72, S. 538. 1912.
[3]) Camus, L. u. E. Gley: Arch. internat. de physiol. Bd. 13, S. 102. 1913.
[4]) Camus, L. u. E. Gley: Zitiert auf S. 1466.
[5]) Smirnow, A. J.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 147, S. 234. 1912. — Bylina: Ebenda Bd. 124, S. 531. 1911.
[6]) Wertheimer, E. u. L. Lepage: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 53, S. 757. 1901.
[7]) Modrakowski, W.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 118, S. 52. 1907.
[8]) Wertheimer, E. u. E. Boulet: Arch. internat. de physiol. Bd. 12, S. 247. 1913.
[9]) Wertheimer, E. u. Th. Dubois: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 56, S. 195. 1913.
[10]) Smirnow: Zitiert auf S. 1467.
[11]) Dixon, W. E.: In A. Heffters Handb. d. exp. Pharmakol. Bd. II, S. 667. Berlin 1914.
[12]) Edmunds, W. Ch.: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 2, S. 559. 1911.
[13]) Benedicenti, A.: Giorn. d. roy. accad. di med. Turin Bd. 48, S. 553. 1905.

Lachlin[1])]. Ob daneben noch eine unmittelbare hemmende Wirkung des Adrenalins auf die Pankreassekretion vorliegt, läßt sich nicht ohne weiteres entscheiden. Durch antagonistische Versuche ist man bisher der Lösung der Frage nicht nähergekommen. Auch Strychnin, Strophanthin und Nicotin bedingen, wohl ebenfalls durch Vasoconstriction, eine Abnahme der Saftsekretion.

Organextrakte wurden vielfach untersucht, um das physiologische Problem zu lösen, ob die innere Sekretion einen Einfluß auf die äußere Pankreassekretion ausüben könne. Hypophysenextrakte erwiesen sich nach Edmunds[2]) und Ott[3]) als hemmend, wahrscheinlich, weil auch hier die Vasoconstriction die Tätigkeit der besonders empfindlichen sezernierenden Zellen aufhebt. Die nicht koagulabeln Anteile von Epithelkörperchen, Pankreas und Hypophyse sollen nach Rogers[4]) und Mitarbeiter keine Wirkung entfalten, während die in derselben Weise hergestellten Extrakte aus Leber, Thymus und Schilddrüse eine starke Sekretion veranlassen. Ott[5]) konnte wiederum durch Extrakte der Epithelkörperchen, der Brustdrüse und Epiphyse Sekretion hervorrufen. Hashimoto[6]) hat gezeigt, daß die Verfütterung großer Mengen von Schilddrüse die Pankreassekretion erheblich störte, während die Verabreichung kleiner Mengen eine deutliche Sekretion der Bauchspeicheldrüse hervorrief. Die Angabe Herters[7]), daß das Vitamin B eine Steigerung hervorrufe, ist von Cowigl und Mendel[8]) widerlegt worden.

Von anderen organischen Substanzen sind nur wenige untersucht worden. Benedizenti[9]) erhielt beim Hunde keine eindeutigen Ergebnisse mit Chinin und Salophen. Launoy[10]) stellte beim chloralisierten Hund fest, daß die sekretorische Wirkung von Äthylpiridinchlorid durch Atropin unterdrückt wird, Piridin keinen Einfluß ausübt und der fördernde Einfluß an das quaternäre Ammonium gebunden ist. Alkohol wirkt nach den Versuchen Gizelts[11]) sowohl bei Einverleibung in den Magen und Darm als auch subcutan anregend auf die Wirkung des Pankreassaftes. Die Wirkung wird als eine Reizung der sekretorischen Nervenzentren angesehen. Es handelt sich hauptsächlich um eine Vermehrung des Wassers und nicht der Fermente. Anaesthetica wie Chloroform, Chloralose und Chloralhydrat haben keinen ausgesprochenen Einfluß auf die Pankreassekretion [Wertheimer und Lepage[12])]. Camus[13]) dagegen sah eine gewisse Verminderung der Saftabsonderung durch Chloroform, wenn der Blutdruck abfiel; doch war eine Abhängigkeit dieser beiden Erscheinungen nicht festzustellen. Nach chronischer Zuführung von Alkohol kann es nach Lissauer[14]) zu ähnlichen Veränderungen kommen wie in anderen parenchymatösen Organen, Verfettung und Wucherung des Bindegewebes. Man kann geradezu von einem Säuferpankreas sprechen.

[1]) Mann, F. C. u. L. C. Mac Lachlin: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 10, S. 251. 1917.
[2]) Edmunds: Zitiert auf S. 1467.
[3]) Ott, J. u. J. C. Scott: Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 11, S. 142. 1914.
[4]) Rogers, J., J. M. Rahe, G. G. Fawcett u. G. S. Hacket: Americ. journ. of physiol. Bd. 10, S. 12. 1918.
[5]) Ott: Zitiert auf S. 1468.
[6]) Hashimoto, H.: Americ. journ. of physiol. Bd. 60, S. 365. 1922.
[7]) Herter: Zitiert nach Cowigl u. Mendel.
[8]) Cowigl, G. R. u. L. B. Mendel: Americ. journ. of physiol. Bd. 58, S. 131. 1921.
[9]) Benedizenti, A.: Zitiert auf S. 1467.
[10]) Launoy, L.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 73, S. 456. 1912.
[11]) Gizelt, A.: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 19, S. 769. 1906.
[12]) Wertheimer, E. u. L. Lepage: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 53, S. 757. 1901.
[13]) Camus, L.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 54, S. 790. 1902.
[14]) Lissauer, M.: Dtsch. med. Wochenschr. 1912, S. 1972.

Die Einwirkung des Opiums bzw. Morphiums besteht nach den Angaben von Cohnheim und Modrakowski[1]) sowie von Bickel[2]) darin, daß die Saftabsonderung des Pankreas gehemmt und aufgehoben wird.

Ein Extrakt aus den Folia boldi bewirkt nach Fedeli[3]) eine Vermehrung der Saftsekretion.

Von den anorganischen Substanzen sind ebenfalls nur wenige untersucht worden. Alkalien rufen in großen Gaben bei intravenöser Einverleibung eine Lähmung der Pankreassekretion hervor, kleinere bedingen eine Steigerung der Saftabsonderung mit Abnahme der Fermente [Worobjeff[4])]. Bei Darreichung per os beobachtete man eine Hemmung der Saftabsonderung, was darauf zurückgeführt wird, daß die Alkalien den Magensaft neutralisieren und infolgedessen die Salzsäure als Reizmittel für die Secretinentstehung fehlt [Wilbrand[5]), Becker[6])]. Nach dem letztgenannten Autor haben auch die alkalischen Mineralwässer eine ähnliche Wirkung.

Nach Benedicenti[7]) ist Jodkali ohne Einfluß auf die Saftabsonderung. Magnesiumchlorid ruft nach den Versuchen von Carnot und Gachlinger[8]) eine Vermehrung der Fermente, Trypsin und Diastase, im Darm hervor. Bariumchlorid wirkt nach Wertheimer und Boulet[9]) fördernd ein. Der Angriffspunkt der Wirkung sind die Nervenendigungen der sekretorischen Nerven, die durch vorherige Injektion von Atropin ausgeschaltet werden können, so daß Bariumchlorid unwirksam wird. Bei Hunden mit chronischer Bleivergiftung und akuter, subakuter und chronischer Sublimatvergiftung bleibt die Sekretion des Pankreas erhalten; in dem Saft läßt sich das Trypsinogen nachweisen. Da auch Secretin und Enterokinase in hinreichender Menge vorhanden sind, so ist eine Störung der Pankreasabsonderung nicht zu beobachten [Galleta[10])].

Bei lokaler Anwendung verschiedener reizender Stoffe wird reflektorisch oder durch Anregung der Secretinbildung die Pankreassekretion gefördert. So machen außer der Salzsäure Aminosäuren per os dargereicht eine Förderung der Saftabsonderung, während sie parenteral angewandt ohne Einfluß sind [Frouin[11]), Kobzarenko[12])]. Eine Ausnahme bilden die Abbauprodukte des Spinats, die auch bei Einführung ins Blut eine starke Pankreassekretion veranlassen. Auch andere Mineralsäuren rufen bei Injektion in das Duodenum Pankreassekretion hervor, die zweifellos auf die Bildung von Secretin zu beziehen ist [Frouin und Lalou[13])]. Für die Einwirkung der Seifen im fördernden Sinne wird die Bildung eines Sapocrinins angenommen, dem secretinähnliche Eigenschaften zugesprochen werden [Fleig[14])]. Ob bei der Vermehrung der Saftsekretion durch Senföl

[1]) Cohnheim, O. u. G. Modrakowski: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 71, S. 273. 1911.
[2]) Bickel, A.: Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. Bd. 24, S. 490. 1907.
[3]) Fedeli, G.: Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. Bd. 19, S. 235. 1915.
[4]) Worobjeff, W. N.: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 28, S. 617.
[5]) Wilbrand, E.: Münch. med. Wochenschr. Bd. 61, S. 1437. 1914.
[6]) Becker, N.: Arch. d. sciences biol. Bd. 2, S. 433. 1893.
[7]) Benedicenti, A.: Giorn. d. r. accad. di Turin Bd. 67, S. 467. 1904.
[8]) Carnot, P. u. H. Gachlinger: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 88, S. 1129. 1923.
[9]) Wertheimer, E. u. Boulet: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 71, S. 60. 1911.
[10]) Galleta, V.: Rif. med. Bd. 23, Nr. 22; nach Malys Jahresber. d. Tierchem. Bd. 38, S. 396. 1908.
[11]) Frouin, A.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 74, S. 131. 1913.
[12]) Kobzarenko, S.: Internat. Beitr. z. Pathol. u. Therapie d. Ernährungsstörungen Bd. 5, S. 434. 1917.
[13]) Frouin, A. u. L. Lalou: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 71, S. 189. 1911.
[14]) Fleig, C.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 55, S. 1201. 1904.

[Gottlieb[1]), Shirokikh[2])], durch Chloroform [Wertheimer und Duvillier[3])], durch Alkohol [Gizelt[4]), Dolinsky[5])], Äther [Langanke[6])], Formaldehyd [Delezenne[7]) und Pozerski] derartige Einflüsse mitspielen, läßt sich nur schwer entscheiden.

Ausscheidung körperfremder Substanzen durch das Pankreas wird wahrscheinlicherweise viel häufiger sein, als es bisher bekannt ist. Jodkali läßt sich nach den Versuchen von Benedicenti[8]) im Pankreassaft nachweisen. Dagegen lassen sich die beiden Komponenten des Salophens nicht wieder auffinden. Von Güchiro[9]) wurden einem Hund eine Reihe von Farbstoffen subcutan injiziert: Indigocarmin, Neutralrot, Methylenblau, Tetrachlorphenolphthalein, Acridinrot, Kongorot, Rhodamin, Eosin, Trypanblau. Nur das Methylenblau wurde in geringen Spuren im Pankreassaft wiedergefunden.

Eine Beeinflussung der Langerhansschen Inseln durch pharmakologische Agenzien ist bisher kaum in Angriff genommen worden. Lazarus[10]) sah nach Verabreichung von Phlorrhizin und Adrenalin eine Vermehrung und Vergrößerung der Inseln auftreten. Der Verfasser ließ es unentschieden, ob es sich um eine primäre Wirkung der genannten Substanzen handelt, oder ob sie sekundär durch eine funktionelle Belastung bedingt sei. Lewaschew[11]) behauptet, nach Pilocarpininjektion eine Zunahme der Inseln beobachtet zu haben, und Carnot und Amet[12]) haben auf kleine Gaben von Phosphor und Arsenik ebenso wie bei chronischer Alkoholvergiftung und Vergiftung mit Morphin und Diphtherietoxin eine Vergrößerung der Langerhansschen Inseln beobachtet. Hirata[13]) konnte wohl einwandfrei zeigen, daß bei Meerschweinchen kleine Gaben von Arsenik eine Vergrößerung der Langerhansschen Inseln hervorrufen können, deren Zellen sich durch mitotische Teilung vermehren.

Die Beeinflussung der Sekretion des Pankreasinsulins ist, soviel bekannt, noch nicht Gegenstand der Untersuchung gewesen.

[1]) Gottlieb, R.: Zitiert auf S. 1466.
[2]) Shirokikh, J.: Arch. des sciences biol. Petersburg Bd. 3, S. 449. 1895.
[3]) Wertheimer, E. u. E. Duvillier: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 68, S. 165. 1910.
[4]) Gizelt, A.: Zitiert auf S. 1468.
[5]) Dolinsky, J. J.: Arch. des sciences biol. Petersburg Bd. 3, S. 399. 1895.
[6]) Langanke, E.: Klin. Wochenschr. Jg. 1, S. 1438. 1922.
[7]) Delezenne, E. u. Pozerski: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 78, S. 23. 1918.
[8]) Benedicenti: Zitiert auf S. 1467.
[9]) Güchiro, H.: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 30, S. 302. 1923.
[10]) Lazarus, P.: Münch. med. Wochenschr. 1907, S. 2222.
[11]) Lewaschew, P. W.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 26, S. 453. 1886.
[12]) Carnot, P. u. P. Amet: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 57, S. 359. 1905; Bd. 58, S. 115. 1906.
[13]) Hirata, G.: Dissert. Greifswald 1910.

Sachverzeichnis.

Abdominaler Druck 399.
Abführmittel, salinische 521.
Abnützungspigment in Leber 656.
Abschlucken, Weg fester Bissen beim Wiederkäuer 384.
— von Flüssigkeit bei Wiederkäuern 393.
Acetalbindung 922.
Acetolyse 155.
Acetonämie der Kühe 1065.
Acetonkörper bei Vormagenkrankheiten der Wiederkäuer 1065.
Acetylcholin und Gallensekretion 1448.
Acholie 891.
Achylia gastrica 1253.
Acidismus bei Magenneurosen 1142.
Aciditätsbestimmungen des Mageninhalts 1134.
„Aciditätsgrad" des Magensafts 853.
Aciditätskurve bei sekretorischer Schwäche des Magens 1123.
„Aciditätskurven" 1172.
Aciditätskurven, Verlaufstypen der — des Magens 1122.
Aciditätsnivellierung des Magens 1123.
„Acidogene Substanz" der Belegzellen des Magens 1128.
Acidose-Problem beim intermed. Stoffwechsel des Säuglings 1338.
Acidosebereitschaft des Flaschenkindes 1341.
„Adenopathie" im Kindesalter 1417.
Adrenalin, Wirkung auf den Darm 529, 531, 533.
Adstringenzien, Wirkung auf den Darm 543, 1439.
Aerophagie 1165.
Aetherische Öle, Wirkung auf den Darm 541.
Aktionsströme im Magen 428.
Albumine 270.
Albuminocholie 893.
Albuminoide 284.
Albumosen 247.
„Aleuronkrystalle" 245.
Alkalivergiftung bei Syppykur 1190.
Alkoholprobetrunk 1132.
Aloe, Wirkung auf den Darm 539.
α-Aminoglutarsäure (Glutaminsäure) 226.
Alveolarkammern des Oberkiefers 300.
Amide als Eiweißersatz 989.
Amine der flüchtigen Fettsäuren und Dünndarmperistaltik 1020.
—, Vergiftungdurch,beiSäuglingen 1023.
Aminobernsteinsäure 225.
Aminogruppen, Bestimmung der 218.
Aminosäuren 216.
—, optische Aktivität 217.
—, Anhydride von 254.
—, Betainform 216.
—, cyclische 229.
—, heterocyclische 230.
—, Isolierung der 220.
—, Bindung der — in Proteinen 248.
—, zweibasische 225.
„Aminozucker" 233.
Ammoniakausscheidung im Urin des Säuglings 1339.
Amoeba Blockmann, Nahrungswahl 8.
Amoeba proteus, Nahrungswahl 8.
Amöboprotease 22.
Amphioxus, Nahrungsaufnahme 26.
Amylase, Salzeinfluß 938.
— des Pankreas 942.
— im Speichel 941, 693.
— der Wirbellosen 94.
, Wirkungsbedingungen 937.
Amylasen 930.
Amylnitrit, Wirkung auf die Leber 1454.
Amylopectin 932.
Amylose 932.
Amyxorrhoea 1158.
Anakinesis des Magens 1146.
Anämie beim Säugling 1398.
Anastomosenfunktion (Magen) 1209.
Anatoformzähne 341.
Anatomie, funktionelle der Verdauungsdrüsen 547ff.
Angst- oder Aufregungsdiarrhöe 1247.
Anis (Gallensekretion) 1443.
Antifermente bei Tieren 108.
Antimon, Wirkung auf die Leber 1454.
Antipepsin (Ulcus) 1179.
Antiperistaltik des Magens 415.
— beim Schlucken 376.
Antipyretika (Wirkung auf Gallensekretion) 1444.
Antralfurche beim Wiederkäuer 388.
Aplysia, Verdauung 91.
Apocodein, Verdauungsdrüsen 1436.
Apomorphin 1105, 1440.
Appetit, Pathologie des 1046.
Appetitmahlzeit 1133.
Appetitmangel (Anorexia) 1046.
Appetitreflexe 400.
Aptyalismus 1112.
Argentum nitricum, Wirkung auf Magensekretion 1438.
Arsen, Wirkung auf Magensekretion 1437.
Arsenwasserstoffvergiftung 1269.
Artikulation der Zähne 315.
Artikulationseinheiten 339.
Artikulatoren 346.
Asche der Eiweißkörper 239.
Asche des Neugeborenenkörpers 1303.
Asparagin 225.
Assimilationsgrenze für Eiweißnahrung 1163.
„Assoziation" (Eiweißkörper) 258.
Astacus, Verdauungssekrete 79.

Asteriasterin 196.
„Asthma des Darmes“ 1251.
Astrol 197.
Atemvolum junger Säuglinge 1322.
Atemzentrum, Beziehung zum Schluckzentrum 363.
Atmung, Chemismus der, beim Säugling 1322.
Atmungstypus der Säuglinge 1321.
Atophan (Gallenmenge) 1444.
Atropin, Wirkung auf den Darm 533, 1439.
Ätzgastritis 1161.
Aufbiß 308.
„Aufstoßen“ (Magen) 1139.
Aufwärtstrinken 354.
„Ausheberung, fraktionierte“ 1120.
Ausschaltungsresektion des Pylorus 1226.
Außenverdauung 65.
Autointoxikation, intestinale 1037.
Autolyse in der Leber 1459.
—, Allgemeines über 963.
Autonome Darmnerven 456.
Autonomes Nervensystem, Beziehungen zum Darm 531.
— —, (Beteiligung beim Schluckakt) 365.
Avitaminosen (Kind) 1393.
im frühen Kindesalter 1334.

Backzähne, Erkrankungen der 1051.
Bakterielle Vorgänge im Darm der Pflanzenfresser 991.
Bakterien, Antagonismus der, im Verdauungstrakt 1030.
— beim Eiweißabbau 1035.
—, Leben ohne 1028.
— im Magen 1032.
Bakterieneiweiß im Pansen 989.
Bakterienbesiedlung des Darmes beim Säugling 1327.
Bakterienflora des Enddarmes 995.
— im Hamstermagen 979.
— im Magen der Herbivoren 967.
—, Konstanz der 1029.
— des Pferdemagens 971.
—, Bedeutung für den gesunden Säugling 1015.
— im Schweinemagen 976.
des Wiederkäuermagens 981.
Bakterientätigkeit im Darm 1033.
— beim Fettabbau 1035.
— beim Kohlehydratabbau 1034.
Bakteriologie des Magen-Darmkanals beim Säugling 1322.
Bakteriostanine 1030.
Basalbogen des Oberkiefers 300.
— des Unterkiefers 301.
Basenverarmung des Körpers 1047.
Bauchdeckenstützung des Magens 439.
Bauchpresse 389, 391.
Bauchspeichel, Fehlen des 1258.
Bauchspeicheldrüse, siehe auch Pankreas.
— Anpassung an die Diät der 764.
—, Blutzirkulation und Sekretion 776.
—, Sekretion der 753.
Becherzellen des Darmes 666.
— des Magens 617.
—, Vorkommen 560.
Bennettsche Seitenexkursion im Kiefergelenk 321.
Benzolderivate 229.
Beriberi im Kindesalter 1334.
— beim Säugling 1395.
Bewegungen des Darmes, allg. Physiologie 452ff.
Bewegungsvorgänge des Darmes, Pathologie der 483.
Bezoare des Magens 1085, 1197.
Bienenwachs 168.
Bilirubin, direkte und indirekte Reaktion 1273.
—, Reduktionsprodukte des 881.
Bilirubinbildung in der Milz 1272.
— und reticuloendotheliales System 1273.
Billroth I u. II, Resektion nach 1220.
Binnennetze der Darmzellen 680.
Bioblastentheorie 559.
Bißarten 308.
Bissenbildung 327.
Biuretprobe 245.
Blausäure, Wirkung auf Darmbewegungen 527.
Bleikoliken 493.
Blinddarm, vergleichend 663.
Blut, Gerinnbarkeit des, und Leberschädigung 1459.
Blutacidität und Magenacidität in ihren Zusammenhängen 1128.
Bluteiweiß bei Säugern 36.
Blutmauserung 1272.
Blutsauger, gerinnungshemmende Stoffe 36.
Bluttetanien 1425.
Bomvill-Dreieck 311.
Borstenwürmer, Darm- 44.
Bottom disease 1102.
Brechakt 441, 447, 1164.
—, Auslösung des 444.
—, Innervation des 448.
Brechdurchfall, akuter beim Säugling 1328.
Brechfähigkeit, vergleichend 1070.
Brechgifte 444.
Brechmittel 444.
Brechreflexe, Bahnen der 445.
Brechzentrum 442.
Bromeiweißpräparate 1437.
Bromlecithin 176.
Bromnatrium, Wirkung auf die Magensekretion 1437.
Brücken, künstliche, und Kauleistung 341.
Brunnersche Drüsen 84, 667.
— —, Isolierung der 685.
Brustkinder, Grundumsatz der 1296.
Brust- und Flaschenkinder, Gewichtszunahme der 1308.
Buccopharyngealer Schluckakt 356.
Bulbärparalyse (Schluckstörung) 368.
Bürstenzunge 1053.

Calciumcarbonat (Wirkung auf die Magensekretion) 1437.
Calculi veri 1083.
Calomel (Wirkung auf die Darmdrüsen) 1440.
Campersche Ebene 311.
Carbohydrasen der Wirbeltierdrüsen 93, 100.
Cardiazone des Magens 603.
Carnivoren (tierverdauende Pflanzen) 102.
Cascara sagrada (Wirkung auf die Darmdrüsen) 1440.
Caseine 272, 273, 959.
Cellusose — xanthogenate 156.
Cellulosegärung 974, 978, 983.
— im Enddarm 998.
Celluloseverdauung 998.
Cellulosevergärer 981.
Cephalopoden, Außenverdauung 56.
—, Darmkanal 54.

Cephalopoden (Nahrungsaufnahme) 51.
—, Speicheldrüsen der 80.
—, Verdauungssäfte 83.
Cephalotus 105.
Chemie der Eiweißkörper 214.
— der Fette 160ff.
— der Kohlehydrate 113.
Chinin und Magensaftproduktion 1436.
Chloralhydrat (Wirkung auf die Sekretinabsonderung) 1440.
Chlorausscheidung beim Säugling 1319.
Chloridmethode, Anwendung auf Magendrüsen 624.
Chloroform (Gallensekretion) 1445.
Chlorsalze im Mageninhalt 1127.
Chlorspeicherung im Magen 856.
Chochenillewachs 168.
Cholagoga 1278.
Cholämie, physiologische 1266.
Cholecystektomie, Schmerzrezidive nach 514.
Cholecystitis 517.
Choleretika 1280.
Cholesterin in Galle 884, 1286.
Cholesterinester 184.
Cholesterinkörper, antirachitische Eigenschaften bestrahlter 1418.
Cholesterinoxydation 185.
„Cholestralkörperchen" 1350.
Cholin, Wirkung auf die Darmbewegungen 526, 528, 532.
Cholsäure 882.
Chondroitinschwefelsäure 280.
Chondromucoide 280.
Chymosin 960.
Climasterin 197.
Colibakterien beim Säugling 1005, 1019.
Colica mucosa 491, 1250.
„Coliques salivaires" 1117.
Colitis mucosa 1250.
— ulcerosa 489.
Coma trophopaticum (Kind) 1383.
Copepoden, Darmform 62.
—, Nahrungsaufnahme 32.
Corethralarve, Darm 45.
Crotonöl, Wirkung auf den Darm 540.
Cystase 22.
Cysteinreaktion 227.
Cystinurie 228.
Cystotom 9.
Daphniden, Darmform 62.
—, Nahrungsaufnahme 33.
Darm, funktionelle Anatomie des 43.
—, „Asthma des" 1251.
, Bakterienbesiedlung des 1016.
, allgemeiner Bau des 658.
, Bedeutung der Mikroorganismen im — für den Säugling 1006.
, Betriebsstoffe des 672.
, Fäulnisvorgänge im 1020.
, Histophysiologie des 668.
, Oberflächenstruktur des 663.
—, Peristaltiksteigerungen durch innersekretorische Einflüsse 491.
—, Pharmakologie des 520.
—, Einflüsse der Salze auf die Zersetzungsprozesse 1015.
—, Sekretionssvorgang 677.
—, Länge und Abhängigkeit von der Sitzhöhe 1316.
Darmbakterien, Abhängigkeit von der Wasserstoffzahl 1005.
Darm- und Kotbakterien, Unterscheidung zwischen 1007.
Darmbau und Nahrungsaufnahme 61.
Darmbewegungen (allg. Physiologie) 452ff.
außerhalb des Körpers 464.
—, Einfluß der Blausäure 527.
—, Einfluß des Blutes 528.
—, Einfluß des Cholins 528.
— bei Erstickung 526.
—, myogen oder neurogen 465.
—, Einfluß des osmotischen Druckes 521.
— Pathologie der 483ff.
—, Pharmakologie der 520ff.
—, Einfluß der Reaktion 527.
—, Einflüsse der Salze 521, 525.
—, Steigerung der 484.
—, Störungen der 1087.
—, Einfluß des Traubenzuckers 528.
—, zentrale Einflüsse auf die 459.
Darmdrüsen, Pharmakologie der 1438.
—, pharmakologische Erregung 1244.
—, pathologische Physiologie 1240.
—, Störungen der inneren Sekretion mit einer Hypofunktion der 1241.
Darmdrüsen, Unterfunktion 1241.
Darmdyspepsie 1247.
Darmeinklemmung 1092.
Darmeinschiebung (Invaginatio intestini) 1092.
Darmepithel 661.
—, Atrophie des 1241.
Darmepithelien während der Verdauung 678.
Darmepithelzellen, Farbstoffspeicherung in 669.
Darmfermente 668.
Darmflora, vergleichend pathol. 1080.
—, Pathologische Vorgänge im Verdauungstraktus 1017.
—, Zusammenstellung der wichtigsten Vertreter der 1009.
Darmgärung, Bedeutung der Kohlehydrate für die 1013.
— beim Säugling 1326.
Darmgase beim Säugling 1016.
Darmgeräusche (Borborygmi) 1091.
Darmkanal, Histaminbildung im 748.
Darmkatarrh und Bakterien 1031.
Darmmotilität, isolierte Spasmen 492.
Darmmuskulatur, vergleichend 660.
Darmnervensystem 425.
Darmpatronenmethode 1033, 1240.
Darmperistaltiksteigerung, durch Erkrankungen der Darmwand 488.
—, vom Darminhalt aus 486.
— durch nervöse Einflüsse 489.
Darmpermeabilität bei Intoxikation 1024.
Darmresektion 1243.
Darmresorption, gestörte 1079.
Darmsaft 865.
, Darminhalt, Störungen des 1078.
—, Lactase im 813.
Darmsaftabsonderung, chemische Erreger der 809.
—, mechanische Erreger der 808.
Darmsaftfermente, Erregung der Sekretion der 811.
Darmsaftsekretion 808.
—, Mechanismus der 815.
—, Veränderungen unter dem Einfluß von Einwirkungen aus anderen Teilen des Verdauungskanals 814.

Darmschmarotzer 1081.
Darmsekret, Gewinnung von 685.
—, Giftwirkung 1441.
Darmsekretion, Änderungen bei operativen Erkrankungen am Magen-Darmkanal 1242.
—, Steigerung der 1244.
Darmspasmen bei Psychopathen 493.
Darmsteine 1084.
Darmstenose 1091.
Darmstörungen, dentogene 1147.
—, gastrogene 1147.
Darmstruktur, Einfluß der Ernährung 676.
Darmtätigkeit, reflektorische Beeinflussung der 463.
Darmverdauung, extraplasmatische 69.
—, Störungen der 1078.
Darmverengerung (Ileus) 501.
Darmverschlingung (Volvulus, torsio intestini) 1091.
Darmzotten 661.
Darmzottenbewegungen 453.
Dauernahrung und Heilnahrung für den Säugling 136f.
Dauersekretion des Magens 1154.
Decarboxylierung durch Bakterien 1035.
Defäkation 472.
—, cerebrale Innervation 481.
—, die nervöse Steuerung der 477.
—, Bedeutung der quergestreiften Muskulatur und der Sphincteren für die Defäkation 475.
—, Störungen der 505, 1098.
Defäkationsvorgang, Beteiligung des Darmes 472.
Defäkationsakt, sympathisches Nervensystem beim 478.
Defäkationsreflex, Störung des 495.
Delphine (Nahrungsaufnahme) 42.
„Demineralisation des Organismus" (Kind) 1391.
Depolymerisation 257.
Desaggregierung 923.
Desamidierung durch Bakterien 1035.
Detritusfresser 63.
Dextrine 935.
Diaminosäuren 244.
Diarrhöe 486, 1244.
Diarrhöen, anaphylaktische 492.
— vom Darminhalt aus 1245.
—, gastrogene 1164, 1246.
— bei innersekretorischen Störungen 1249.
—, nervöse 490.
—, pankreatogene 1246.
—, reflektorische 1248.
—, toxische 492.
—, Ursachen der 1245.
Diastasewerte im Blut und im Urin bei Pankreasstörungen 1258.
Diathese, arthritische 1416.
—, exsudative, magerer und fetter Grundtypus (Kindesalter) 1413, 1414.
—, lympathische 1416.
—, neuropathische (Kind) 1426.
Diazobenzolsulfosäure 232.
Dickdarm, peristaltische Wellen 455.
Dickdarmbewegungen 474.
Dickdarmflora 995, 1008.
Dickdarmsaft, Sekretion des 818.
Digestionskammern 417.
Digitalis und Magensaftproduktion 1436.
Diketopiperazin 234, 254, 260.
Disaccharide, Isomerienmöglichkeiten 119, 139.
—, rationelle Strukturbezeichnung 139.
Dissoziation — Desassoziation der Proteine 234.
Divertikel des Oesophagus bei Tieren 1058, 371.
Doppelkauer 53.
Doppelsondenverfahren 1132.
Drastica 539.
Drüsen, Brunnersche 1240.
—, Lieberkühnsche 1240.
— mit innerer Sekretion beim Kind 1346.
Ductus choledochus-Drainage 1264.
Ductus choledochus, Ligatur des 1265.
Dünndarm, Bakterienbesiedelung des 1018.
—, bakterielle Vorgänge im, der Herbivoren 993.
—, Eiweißabbau im — der Herbivoren 995.
—, Eiweißfäulniserreger der Herbivoren 995.
—, Hemmungsstoffe im beim Säugling 1018.
—, endogene Infektion des 1245.
Dünndarmflora 991, 993, 1007.
—, Hamster 992.
—, Schwein 992.
Dünndarmperistaltik, Steigerung der 484.
Dünndarmverdauung bei Herbivoren 994.
Dunsickness 1102.
Dunziekte 1102.
Duodenalgeschwüre 1077.
Duodenalinhalt, Rückfluß vom 1130.
Duodenalkrankheiten, Magen- 1195.
Duodenalreflexe 422.
Duodenalsondierung 1278.
Duodenalstenose 415, 1188.
—, tiefe 1131.
Duodenum, Ätheringießung 1254.
Durchfall, vergleichend physiol. 1087.
— bei anatomischen Veränderungen der Darmwand 1245.
— vom Blut aus 1248.
— vom Nervensystem aus 1247.
Durchfälle bei Anaphylaxie 1248
„Durstfieber" (Säugling) 1404.
Dyschezie 495.
Dysfunktion der Schilddrüse beim Säugling 1346.
„Dyspepsie" (Kind) 1366.
Dyspepsin 1019.
„Dyspepsingefahr" 1003.
Dysphagie 370.
Dysphagia atonica 377.
Dysphagia hypertonica permanens 377.
Dysphagia spasmodica intermittens 377.
Dystrophia alipogenetica (Säugling) 1397.
Dytiscuslarve, Mundteile 58.

Echinodermen, Verdauungskanal 65.
Ectasia, des Ösophagus bei Tieren 1058.
Eidetische Anlagen 1186.
Eisen der Leber (histochemisch) 654.
— der Galle 1286.
Eiweiß, Überfütterung mit (Kind) 1387.
Eiweißabbau (allgem. fermentat.) 943.
Eiweißabbauprodukte im Pferdemagen 976.
Eiweißausnutzung, verminderte 1255.

Eiweißfäulniserreger bei Herbivoren 982, 996.
„Eiweißfehler" bei Titration des Mageninhaltes mit Phenolphthalein 1136.
Eiweißfieber (Säugling) 1406.
Eiweißkörper 214ff.
—, Abbau durch Verdauung 247.
, Gehalt der — an Aminosäuren 246.
als Ampholyte 233, 237.
, aschefreie 239.
als Assoziate 234.
als Assoziate von Grundkörpern 257.
—, Aussalzen der 236.
, Konkurrenz von Carboxyl, Hydroxyl und Aminogruppen in 263.
—, Chemie der 214.
, Definition 214.
—, Denaturierung der 236.
, Desaggregation der 234.
—, Diffusionsgeschwindigkeit der 234.
—, Eigenschaften der 233, 242.
—, Einteilung 268.
, Fällungsoptimum der 238.
, Filtergröße der 234.
, Formolzahlen 267.
—, Gitterstruktur der 235.
—, Grundkörper der 261.
, Kennzeichnung von Gruppen in 265.
, Halogenierung 266.
, partielle Hydrolyse der 247.
, totale Hydrolyse der 246.
, isoelektrische 238.
als Kolloide 233.
—, Konstitution der 246.
, Krystallisation der 242.
—, Methylisierung 265.
, Molekülgröße der 243.
, molekulardisperser und übermolekularer Zustand 235.
—, Einführung von Nitrogruppen 268.
—, N-Methylzahlen 267.
—, optische Aktivität 245.
, osmotischer Druck der 240.
, Oxydation 268.
, Röntgenspektrogramm der 234, 257.
, Quellung der 240.
, Einführung von Säureresten 267.
, Sulfonierungszahlen 267.
—, Unterschied von den Suspensoiden 235.
Eiweißkörper, Viscosität der 241.
—, elementare Zusammensetzung 215.
Eiweißmast (Froschleber) 646.
Eiweißmilch, gärungswidrige Wirkung der 1020.
Eiweißmodell nach Berbmann 261.
Eiweißnährschaden (Kind) 1388.
Eiweißstoffwechsel beim Säugling 1330.
Eiweißverdauung und Störung der Pankreasfunktion 1255.
— bei Paramaecium 19.
— bei Rhizopoden 21.
Ekelneurosen 1164.
Elastine 285.
Elektrogastrogramm 428.
Elementarkörpertheorie der Polysaccharide 922, 930.
Enddarmflora, Kaninchen 997.
—, Pferd 996.
—, Schwein 996.
Energiegehalt der Nahrung (Ernährung im Kindesalter) 1300.
Enterokinase 952, 1242.
Enterokinasesekretion 811.
Entfaltungsvorgang des Magens 399.
Entspannungsreflex der Bauchmuskulatur 401.
Entwicklungsschwäche, konstitutionelle 1412.
Enzyme der Wirbellosen 90.
Epiglottis (Schlucken) 350.
Epikardia (Schlucken) 353.
Erbrechen 441, 1009.
—, anemetisches Stadium des 442.
Erepsin 812.
—, Spezifität 949.
Ergänzungsnährstoffe beim jungen Kind 1334.
Ergosterin 200.
Ergotoxin, Wirkung auf den Darm 532.
Erkältungsdiarrhöen 1248.
Ernährung des gesunden Kindes 1349.
—, unnatürliche des Säuglings 1359.
—, Einfluß der — auf Darmepithel 678.
—, Einfluß auf Darmstruktur 676.
Ernährungsorgane, Aufbau und Tätigkeit (Kind) 1310.
Ernährungsstörungen, Gärung bei akuten 1017.
—, Einteilung (Säugling) 1366.
Ernährungsstörungen infolge Verunreinigung oder Zersetzung der Nahrung (im Kindesalter) 1399.
— des jungen Kindes 1365.
bei zu reichlichem Nahrungsangebot (Kind) 1373.
— bei ungenügendem Nahrungsangebot (Kind) 1367.
bei unvollständiger Nahrung des Säuglings 1388.
infolge primär verminderter Leistung der Stoffwechselorgane (Säugling) 1400.
Erregungsleitung beim Magen 416.
Esterase 911.
Estermethode (Monoaminosäuren) 220.
Euphorbon 200.
Evertebraten, Verdauung der 24.
Expulsionsinsuffizienz (Magen) 1147.
Expulsionsstörungen des Magens 1119.
Exsiccose (Kind) 1385.
Exsikkation nach Rietschel 1024.

Faeces beim Säugling 1319.
Fangapparat, Empfindlichkeit des — tierverdauender Pflanzen 108.
„Fangsaft" bei Amöben 5.
Farbstoffausscheidung durch Galle 1287.
— durch Leber 634.
Farbstoffspeicherung in Darmzellen 669.
Färbung des fixierten Gewebes, Theorien der 556.
Faulbaumrinde, Wirkung auf den Darm 539.
„Faulnährschaden" 1021.
Fäulnis, Beziehung des Eiweißes zur 1012.
—, Pathologie der 1020.
Fäulnisdyspepsie 1164.
Fäulniserreger 1009.
— im Pferdemagen 975.
Fäulnisprozesse im Darm beim Säugling 1326.
Fehlschlucken 1050.
Fenchel (Gallensekretion) 1443.
Fermentbildung, histologisches Äquivalent der 560.
Fermente des Dünndarms (Kind) 1316.
— im Magen 1155.
— der Verdauung 910ff.
—, eiweißspaltende 943ff.
—, fettspaltende 910ff.

Fermente, kohlehydratspaltende 921ff.
—, proteol. bei Amöben 22.
— des Darmes bei Erkrankungen des Magendarmkanals 1241.
—, proteolytisches bei Paramaecium 19.
—, zuckerspaltende 924ff.
Feten, menschliche, Analyse 1302.
Fettabbau, bakterieller, beim Säugling 1014.
Fette, Chemie 160.
—, Nachweis und Bestimmung der 165.
— beim Fetus 1332.
— im Kot (Kindesalter) 1321.
—, demineralisierende Wirkung der — beim Säugling 1337.
Fettgehalt der Leber 638.
— der Phosphorleber 1458.
Fettgewebsnekrosen, multiple, bei Pankreasverletzung 1261.
Fettkörper, Bichatscher 297.
Fettsäuren, flüchtige — bei Intoxikation 1024.
—, Bedeutung der — für Säuglingsdarm 1019.
Fettstoffwechsel und Fieber beim Säugling 1408.
Fettverdauung, mangelhafte — bei Pankreaserkrankungen 1256.
—, bei Paramaecium 19.
— bei Rhizopoden 22.
Fibrinogen des Blutes, Chemie des 271.
Fibrome des Magens 1196.
Fieber, „alimentäres“ (Säugling) 1401.
—, transitorisches — des Neugeborenen 1408.
Fieberstoffwechsel 1409.
Filtrierapparate bei Nahrungsaufnahme (vergleichend physiol.) 26.
Finneysche Operation 1219.
Fische, Darmtraktus 46.
— (Nahrungsaufnahme) 41.
Fixierung, Kritik der histologischen 553.
Flagellaten, Nahrungsaufnahme 8.
Flaschenkind, tägliche Milchmengen 1364.
Flügelgaumenbeinpfeiler 301.
Flügelmuskeln s. M. pterygoideus 298.
Flüssigkeitstransport beim Wiederkäuer 393.
Flußkrebs, Nahrungszerkleinerung 55.
Foramen oesophageum des Zwerchfells 359.
Formoltitration 218.
Fossa mandibularis 305.
Frauenmilch 1350.
—, Zusammensetzung der 1352.
Frauenmilchstuhl, Flora des 1008.
Froschmagen, Bewegungen des 427.
Fructose, Vorkommen im Urin 137.
Füllungsvorgang des Magens 399.
Fundusdrüsen, Einfluß eines mechanischen Reizes auf die Sekretion der 722.
—, Untersuchung der Tätigkeit der 711.
Fundus- und Pylorusdrüsen 839.
Funduszone des Magens 603.
Fungisterin 201.
Fütterung, Einfluß auf Leberzellkerne (Hund) 657.
Fütterungssekretion 81.

Galle (allg. Physiologie) 1264.
—, Bildungsstätte der 1269.
—, Bilirubingehalt der 1285.
—, Wirkung auf den Darm 530.
—, Eiweiß in der 1270.
—, Gewinnung von 687.
—, Giftwirkung der 904
— in Krankheitszuständen 891.
—, enterohepatischer Kreislauf der 786.
—, Mineralbestandteile der 885.
—, Porphyrine in der 881.
—, Reaktion der 886.
—, Schleimsubstanzen aus der 877.
— als Verdauungssekret 901.
—, „weiße“ 1279.
—, Einfluß der Speise auf die Zusammensetzung der 785.
—, Zusammensetzung unter pathologischen Bedingungen 1284.
—, Zusammensetzung der (vgl. pathol.) 1099.
Gallenableitung 1264.
Gallenabsonderung 652.
—, Leber 1441.
—, Pharmakologie 1264.
Gallenanalysen 887.
Gallenausscheidung, Einfluß der Sekrete auf die 794.
Gallenaustritt, Regulationsmechanismus für den 806.
Gallenblase, Bedeutung der 1287.
Gallenblase, pharmakologische Beeinflussung 1288.
—, Collum—Cysticus Sphincter 519.
—, Funktion der 801.
—, Pituitrinkontraktion 519.
— und Gallengänge, Funktion der 795.
—, spontane Kontraktionen der 797.
Gallenblasen, sympathische und parasympathische Innervation der 798.
Gallenblasenexstirpation, Folgen 1290.
Gallenblasenfistel 1264.
Gallenblasenmotilität 1290.
Gallencapillartrichter 1267.
Gallencholesterin, Herkunft des 900.
Gallenfarbstoff und Gallenfarbstoffderivat 879.
— aus Hämatin 1277.
Gallengänge, reflektorische Erregung der Innervation der 799.
Gallengangfistel 1278.
Gallenkoliken, psychogene 513.
Gallenmenge 1278.
Gallenmengen, pharmakologische Beeinflussung 1281.
— und Gallensäuren 1281.
— und Ölkuren 1282.
Gallenpigmente, Einfluß der Speisen auf die Sekretion der 791.
Gallensäuren 201, 882, 1442.
— (Hämolyse) 1450.
—, Herkunft der 898.
Gallensäuresekretion, Einfluß der Speisen auf die 791.
Gallensekretion, Wirkung pharmakologischer Agenzien 1441.
—, Erreger der 784.
—, gestörte 1265.
— nach Gallenblasenexstirpation 1289.
—, Hemmung der 785.
—, Mechanismus der 793.
—, stündlicher Verlauf der 782.
Gallenstauung, hypotonische 516.
—, spastische 516.
Gallensteinabgang 519.
Gallensteinanfall 512.
Gallensteinbildung 1099.
Gallensteine, Entstehung der 905.
Gallensteinleiden 516.
Gallenthromben 1276.

Gallenwege, Pathologie der Bewegungsvorgänge der extrahepatischen 505.
—, Dyskinese der 515.
—, Eindickungsvorgänge in den 878.
—, Entleerungsvorgang der 508.
—, Schleimdrüsen der 877.
Gallenwegsmotilität, Gravidität der Frau 517.
Ganglion coeliacum des Magens 432.
— — (Schluckakt) 365.
— nodosum (Schluckakt) 361.
„Gärnährschaden" 1020.
Gärung, Beziehung des Eiweißes zur 1013.
—, Pathologie der 1017.
— und Fäulnis im Darm der Säuglinge 1006.
—, Bedeutung der Zuckerphosphorsäuren 120.
Gärungs- und Fäulnisdyspepsie 1040.
Gärungsdyspepsie 487.
Gärungserreger 1009.
—, Ursache der Ascension 1018.
Gärungsvorgänge im Magen 1147.
„Gastrin" 862.
„Gastritis acida" 1141, 1161.
Gastritis, autodigestive 1157.
— bei Carcinom 1161.
— pylorica 1173.
— durch resorptionsändernde Substanzen 1160.
— bei Ulcus 1161.
Gastroduodenalsonde 422.
Gastroenterostomie 1215.
— bei Ulcus 1191.
Gastropoden, Darmformen 60.
Gastroptose 405.
Gastroskopie bei Gastritis 1159.
Gastrospasmus 409, 433, 437, 440.
Gaswechsel, respiratorischer bei Neugeborenen 1298.
Gaswechseluntersuchungen beim Säugling 1296.
Gaumen, konstruktive Bedeutung 301.
—, knöcherner 345.
Gaumenform 303.
Gaumenparalyse 368.
Gaumensegellähmung 368.
Gaumensegelmuskelkraft 368.
Gebiß, künstliches, Kauleistung desselben 341.
Gebißplatte 299.
Gelatine, isoelektrische 238.
Gelbsucht (Ikterus) 1101.
Gerbsäure, Wirkung auf den Darm 543.
„Gerüsteiweiße" 284.
„Gesamtacidität" 853.
Gesamtchloride im Magen bei Gastritis 1161.
Gesamtchlorwerte des Magensaftes bei Ulcus 1193.
Gesichtsskelett 299.
—, Pfeilersystem des 300.
Giftdrüsen, histologisch 562.
Giftlähmung der Beutetiere 56.
Giftwirkung der Galle 904.
Gliadin 274.
Globuline, Chemie der 271 ff.
Glucal, Oxydation zu Mannose 144.
Glucosamin, Chemie 280.
Glucose, verschiedene cyclische Formen 135.
Glucoside, Additionsverbindungen, mit Jod-Jodkalium 118.
— Zerlegung durch Fermente 118.
—, biochemischer Nachweis 158.
— und Nucleoside, Chemie der 150.
— der einfachsten Zucker, dimolekulare Formen 118.
—, isomere Formen 118.
Glucuronsäuren, gepaarte 126, 149.
— in der Leber 1463.
Glutamin, Chemie 226.
Glycinamine, Chemie der 268.
Glykocholie 893.
Glykocholsäure in Galle 1286.
Glykogen des Darmes 665.
— der Leber 640.
— in der Magenschleimhaut 609.
—, physikalisch-chemisch 640.
Glykogenverarmung der Leber 1453.
„Glykoproteide", Chemie 269.
Gmelinsche Reaktion, Farbstoffe der 880.
Gnathodynamometer 336.
Golgische Binnennetze (Darmzellen) 680.
Granulae der Darmzellen 677.
— der Drüsenzellen 559.
Grundkörper der Eiweißstoffe 944.
Grundkörpertheorie 922.
Gummi gutti, choleretische Wirkung 1447.
Gummistoffe, Chemie 152.
Guttiharz, Wirkung auf den Darm 539.
Hämosiderinpigment in Leber 657.
Halssympathicus (Schluckakt) 361.
Hamster, Enddarmflora 997.
—, Vormagen des 979.
Hängekropf 1060.
Harn, Viscosität des, im Kindesalter 1318.
—, chemische Zusammensetzung im Kindesalter 1318.
Harnausscheidung beim Säugling 1317.
Harnmenge der ersten Lebenstage 1317.
Harnstoff, Entstehung aus Arginin 225.
— als Eiweißquelle 989.
— in Leber 654.
Haube, Mechanik, Wiederkäuermagen 385.
Haubenpansenvorhof 382, 389.
Haubenpsalteröffnung 383.
„Hauptvalenzen" der Proteine 257.
Hauptzellen des Magens (histophysiol.) 612.
Haustrenfließen 455.
HCl-Defizit des Magensaftes (Ulcus) 1193.
Heliozoen, Verbände zum Zwecke gemeinsamer Nahrungsaufnahme 8.
Helix (Celluloseverdauungsferment) 95.
—, Speicheldrüsen 86.
Herbivoren, Einfluß vom Mikroorganismus auf Verdauung bei 967.
D'Herellesche Bakteriophage 1031.
Hexosen, Enolform, Chemie 127.
Hexosidasen 924.
—, Spezifität 925.
—, Vorkommen, Wirkungsbedingungen 927.
H-Ionenwirkung auf Darmbewegungen 527.
„Hikan" 1397.
Hirschsprungsche Krankheit 501.
Histamin als Erreger der Magensaftbildung 1162.
Histologische Methoden. Deutung derselben 547.
Histone, Chemie 278.
Histophysiologie der Mundhöhlendrüsen 565.
— der Verdauungsdrüsen 547 ff.
Holothurien, Darm 44.
Holzzunge 1054.
Hordenin, Chemie 274.

Hormonal (Darm) 529.
Hormonwirkung auf Darm 520, 528.
Huminsubstanzen, Chemie 233.
Hummelwachs 168.
Hunger beim jungen Kind 1368.
—, Einfluß auf Leber 639.
—, Einfluß auf Magendrüsen 623.
—, Einfluß des — auf Pankreas 593.
—, Einfluß auf Speicheldrüsen 574.
—, Einfluß auf seröse Zellen 580.
Hungerdiarrhöen (Säugling) 1373.
Hungerkontraktionen des Magens 419.
Hungersekretion von Verdauungsdrüsen 81.
Hyaloidin, Chemie 269, 280.
Hyaloidineiweißverbindungen (Chemie) 282.
Hydra, Verdauung 73.
Hydrazone, isomere Formen 122.
Hydrohepatosis 1280.
Hydrolabilität beim Säugling 1415.
Hydrolyse (Eiweißkörper) 246, 247.
Hydropische Konstitution beim Säugling 1415.
Hyoidmuskeln, obere und untere 297.
Hyp- resp. Anacidität und Hyperacidität 858.
Hyperdyskinese 497.
Hyperorexia 1046.
Hyperpepsinie (Ulcus) 1173.
Hypertonie des Magens 438.
Hypophysenauszüge, Wirkung auf den Darm 529.
—, Wirkung auf die Leber 1452.
Hypoplasie der Schilddrüse beim Säugling 1346.
Hypotonie des Magens 438, 1165.
— des Oesophagus 372.

Ichthuline, Chemie 274.
Ikterus catarrhalis 1274.
— bei Cirrhoseformen 1275.
— durch Destruktion des Leberparenchyms 1271.
—, hämatogener 1268.
—, hämolytischer 1271.
— bei Herzfehlern 1276.
— infectiosus 1275.
— mechanischer 1267.
Ikterus neonatorum 1277.
— (Pathogenese) 1265.
— nach Phosphorvergiftung 1270.
— bei Pneumonie 1276.
— und Salvarsan 1274.
— bei Sepsis 1277.
—, Kupffersche Sternzellen 1272.
Ileus 1097.
Incontinentia alvi 1098.
Indolbildung, bakterielle 1036.
Infarkttrichter beim Ulcus 1175.
„Infektion endogene" 1019.
Infektion und Magenulcus 1181.
Infusorien, im Verdauungstrakt von Tieren 982, 998, 1000.
—, Nahrungsaufnahme 9.
Ingestentransport, Behinderung des — beim Schlukken 369.
Innervation des Rectums 478.
— des Wiederkäuermagens 395.
Insekten, außenverdauende 59.
Insektivoren, Carnivoren tierverdauende Pflanzen 102.
Insulin, ein Difructoseanhydrid 153.
— und Hungerkontraktionen des Magens 418.
Intoxikation, Ernährungsstörung beim Säugling 1022.
intrathorakaler Druck, Wirkung beim Schlucken 358.
— —, Rolle beim Wiederkauen 389.
Inversion des Rohrzuckers 115.
Ionenwirkungen am Darm 525.
Isochlorhydrielehre 1154.
isoelektrischer Punkt der Eiweißkörper 236.
Isthmus des Magens 409.
Isthmusbildung des Magens 438.

Jalapen, Wirkung auf den Darm 539.
Jejunaldiarrhöe 487.
Jochbeinpfeiler 301, 317.
Jodothyrin, Chemie 271.

Käfer, Außenverdauung 56.
Kalomel, Wirkung auf den Darm 541.
Kardia, physiologisch 360.
— und Pylorus als Tonusmuskeln 420.
Kardia, Schließmuskel 359.
— (Schlucken) 351, 358.
Kardiadrüsen 614.
Kardiainsuffizienz 377.
Kardiakrampf 375, 1058.
Kardiamechanismus 365.
Kardiaöffnung 364.
Kardiapassage 359.
Kardiareflex 441.
Kardiaschließung 364.
Kardiaspasmus 372, 373.
Kardiastenosen, organische 378.
Kardiatonus 365.
Kardiaverschluß 359, 365.
Karzinom der Kardia (Schluckstörungen) 377.
Kauakt 332.
Kaubewegung und Bissenbildung 295.
Kaubewegungen, Druckerzeugung durch die 337.
—, hackende und mahlende 328.
—, circumduktorische 332.
Kauen, beidseitiges und einseitiges 343.
—, Gelenkdruck beim 343.
—, Phasen des mahlenden Bisses 330.
—, Seitenexkursion beim 325
—, verschiedener Speisen 338.
Kaudruck, absoluter 333.
—, gewöhnlich geübter 337.
— beim Mahlkauen 337.
—, relativer 335.
— an den Schneide- und Mahlzähnen 344.
Kaueinheiten 339.
Kauer (Nahrungsaufnahme) 47.
Kaufläche 318, 331, 338.
— und Kaudruck 334.
Kaufolge 338.
Kaukurve 310.
Kauleistung 333, 339.
Kaumechanik 325.
Kaumelodie 329.
Kaumuskeln 297, 326.
Kautätigkeit 327.
Kauwerkzeuge, allgemeines 295, 298.
—, Wertigkeit derselben 345.
Kauwert 339.
Kauzeit 337.
Kehlkopfbewegungen beim Schlucken 352.
Kehlkopfverschluß 350.
„Keratine", Chemie 284.
Keratomalacie (Säugling) 1390, 1396.
Kiefer, Basalbögen derselben 300.

Kiefer, Belastung 341.
—, funktionelle Struktur 298.
— des Greises 304.
—, Kautätigkeit 327.
—, Kinematik des Unterkiefers 312.
—, konstruktives Verhalten 298.
— des Neugeborenen 304.
—, rachitischer 344.
Kieferbewegungen, individuelle Ausprägung derselben 321.
Kiefergelenk 304.
—, Arbeits- und Balanceseite 322.
—, Arbeitsseite 331.
—, Bänder desselben 307.
—, Belastung 341.
—, Druckerzeugung in dem 343.
—, ruhender und wandernder Kondylus 319, 324.
— beim Neugeborenen 306.
Kieferklemme und Trismus 334.
Kieferköpfchen 306.
Kiefermechanismus 312.
Kieferöffnung 306.
Kieferschluß 306.
Klasmatocyten 669.
Kochsalzhunger 1047.
Kodein, Wirkung auf den Darm 538.
Kohlenhydrate, Chemie der 113ff.
—, Nachweis, Bestimmung 157.
—, Definition 113.
—, Komplexe, allgemeine Eigenschaften 151.
—, Verdauung der bei Fehlen des Bauchspeichels 1258.
—, Komplexe, hochmolekularer Zustand 152.
—, polarimetrische Bestimmung 158.
Kohlenhydratabbau im Darm, Wichtigkeit der Bakterien für den 1014.
— im Dünndarm der Herbivoren 994.
Kohlenhydratspaltende Fermente 921.
Kohlenhydratverdauung, Fermentlehre 924.
— bei Infusorien 19.
— bei Rhizopoden 22.
— im Pferdemagen 972.
Kohlensäure, Wirkung auf die Darmbewegungen 527.
Kohlensäureassimilation in der Pflanze 128.
Kolikschmerz 1088.
Kollagene, Chemie 285.
Kolloide, Diffusion der 233.
—, osmotischer Druck der 233.
Kolloidpermeation bei der intraplasmatischen Verdauung 65.
Koloquinthen, Wirkung auf den Darm 539.
Komplement der Amylase 933.
Kondylenachse 318, 320.
Konglobate 1086.
Konglomerate 1083.
Konkremente 1083.
Konstitution, hydropische, beim Säugling 1386.
— und Stoffwechsel beim Säugling 1410, 1415.
Koppen der Pferde 1047.
Körperaufbau des jungen Kindes 1301.
Körperoberfläche und Wärmeregulation im Kindesalter 1297.
Körpertemperatur und Stoffwechsel beim Kind 1401.
Koterbrechen (Miserere) 1097.
Kotvakuolen 20.
Kratzer (Nahrungsaufnahme) 51.
Krebse, Außenverdauung 65.
Krebssaft im Mageninhalt 1145.
Kretinismus 1347.
Kropf, harter 1060.
— (Verdauungstraktus) 45, 601.
— bei Vögeln 1059.
—, weicher 1060.
Kropfmagen der Vögel 600.
„Kropfmilch" junger Vögel 605.
Kurvatur, kleine Gefäßversorgung 1175.
Kyrine, Chemie 256.

Lab, Wirkungsbedingungen 962.
Labgerinnung 959.
Labidodontie 308.
Labmagen, Bewegungen 388.
Labmagengeschwüre 1076.
Labsäurebereitung, histologisch 612.
Labung, Bedeutung der 961.
Labzellen 615.
Lactase 929.
Längenwachstum, Körperaufbau des Kindes 1305.
Längsmuskulatur des Magens 406.
Laryngeus superior (Schluckakt) 362.
Larynxschluß 354.
Lateralsklerose (Schluckstörung) 368.
Leber, allgemeiner Bau 628.
— (Baustoffe der) 647.
—, Betriebsstoffe der 635.
—, Bedeutung der für die Blutverteilung 1465.
—, Farbstoffausscheidung 634.
—, Fettgehalt beim Hunger 639.
—, Gallenabsonderung, Pharmakologie 1441.
—, Histophysiologie der 633.
—, Pathologie der 1099.
—, pharmakologische Beeinflussung der, als Organ des Stoffwechsels 1450.
—, Vital- und Supravitalfärbung 633.
—, Wirkung der entgiftenden Funktion bei Toxikose (Säugling) 1384.
—, entgiftende Wirkung der 1460.
Leberatrophie, akute 1275.
Lebercirrhose 1101, 1275.
Lebererkrankungen 1101.
Lebergifte 1457.
Leberschädigung 1456.
Lecithinsynthese 176.
Lecksucht 1047.
Leerschlucken 350.
Leersekretion des operierten Magens 1226.
Legumin der Leguminosen, Chemie 271.
Leichenmagen 402, 404.
Levator ani 475.
Lichenase bei Helix 95.
—, Chemie 257.
Lieberkühnsche Drüsen 665.
Lipase, Aktivierung 916.
—, Artunterschiede 913, 911.
—, Identität verschiedener 916.
—, p_H-Optimum 916.
—, Resorptionstheorie von Willstätter 919.
—, stereochemische Spezifität 918.
—, Vergiftung 917.
— der Wirbellosen 93.
Lipaseaktivierung der Fettverdauung 919.
Lipoide, Eigenschaften 161.
—, Einteilung 161.
Lipoidbegriff 160.
Lippendrüsen der Schlangen 571.
Lithocholsäure 882.
Luftblasengekröse 1081.
Luftsack bei Equiden 1049.

Lymphagogen, Einfluß auf Leber 651.
Lymphatismus simplex 1417.
Lymphfollikel des Darmes 673.
Lyotrope Reihe 240.
Lyssa (Schluckstörung) 368.

Magen, Aktionsströme im 428.
—, Alterationsinsuffizienzen des 1145.
—, Angelhakenform 406.
—, Arbeitsform des 404.
—, operiert, fraktionierte Ausheberung (Methodik) 1211.
—, Auspreßbewegung des413.
—, Bakterien im 1032.
—, allgemeiner Bau des 600.
—, bakterielle Vorgänge im 967.
—, Bauchdeckenstützung des 439.
—, operiert, Blindsäcke 1213.
—, operiert, normal, Chemismus 1210.
—, Chlorhöchstwerte im 1127.
—, Dreischichtung im Stauungsinhalt des 1148.
—, Druckregelung im 400, 405.
—, Eigenform 1202.
—, hydrodynamischer Entleerungstyp 1206.
—, muskulärer, rein systolischer Entleerungstyp 1206.
—, pylorischer Entleerungstyp 1206.
—, peristaltischer oder antraler Entleerungstyp 1206.
—, Entleerungszeit des 438.
—, Erregungsleitung im 428.
—, Erweiterungsversuch am 400.
—, flüchtige Fettsäuren im 1148.
—, formgebende Faktoren 1202.
—, Fremdkörper des 1197.
—, Gärungs- und Fäulnisprodukte 1148.
—, Gärungsvorgänge im 853.
—, „tryptische" Geschwüre im 1131.
—, Grundform 1202.
—, Histophysiologie des 608.
—, Hungerkontraktionen des 418.
—, Hypertonie des 488.
—, Inhalt des nüchternen beim Menschen 712.
—, isolierter 426.
Magen, physiologische Keimarmut des 1004.
—, kleiner, nach Heidenhain 684.
—, Leersekretion des 1125.
—, Leertätigkeit des 418.
—, Meissnerscher Plexus des 417.
—, Mikroorganismen im 1003.
—, Milchsäure im 1140.
—, Muskelringe des 427.
—, Muskeltonus des 401.
—, Quer- und Schrägmuskulatur des 406.
—, Nivellierlage 1202.
—, „Nivellierfähigkeit" des 1129.
—, nüchterner, Bewegung 418.
—, nüchterner, Inhalt 1124.
—, operierter, Motilität und Sekretion 1199.
—, operiert, normal 1200.
—, operativ mechanische Störungen 1228.
—, operiert, pathologisch 1228.
—, operiert, Peristaltik 1209.
—, operiert, rezidive Störungen 1229.
—, operiert, Rückfluß 1213.
—, operiert, Schleimbildung 1214.
—, operiert, Stenose 1229.
—, operiert, Sturzentleerung 1229.
—, operiert, Verwachsungen 1228.
—, Pathologie des 1067.
—, Peristaltik des 410.
—, Pharmakologie des 520.
—, quere Resektion, Pylorusinsuffizienz 1227.
—, Reservekraft 1146.
— als resorptives Organ 608.
—, Reizleitung im 429.
—, Riesenperistaltik des 438.
—, Rückflußvorgänge im 1129.
— des Säuglings 1312.
—, Schattenbild des 404.
—, Schleimhautfältelung des 417.
—, Schleimhautrelief des 418.
—, schwacher 1146.
— des Schweines 976.
—, Sekretmenge 1138.
—, Spasmus des 1069.
—, Sphincteren des 436.
—, Stauungsinhalt 1148.
—, sympathische Innervation des 740.
—, Tonusschwankungen des 419.
Magen, Totalexstirpation des 1146.
—, zentraler Vagustonus des 432.
— der Vögel, Darmkanal 50.
—, Zweiteilung des 410.
Magenaktinomykose 1196.
Magenarbeit 437.
Magenbewegungen, allgemeine Physiologie 398ff.
— allgemeine Pharmakologie 520ff.
—, abgeschwächte 1072.
— beim Brechakt 447.
—, Innervation der 424.
—, verstärkte 1068.
Magenbrechakt, Innervation des 448.
Magencarcinom 1191.
—, Metastasierung des 1195.
Magenchemismus, Aziditätskurve 1123.
—, Coffeinlösung zur Prüfung des 1126.
—, Gesamtchlorkurven 1127.
—, Pathologie des 1138.
—, „kinetische Methode" zur Prüfung des 1120.
Magendarmbewegungen, Einfluß der Erstickung auf die 526.
Magendilatation, akute 439.
Magendrüsen, Wirkung von Histamin auf die 747.
—, Histologie der 718.
—, Konzentrierungsarbeit der 1128.
—, Einfluß der Nervenreizung 627.
—, Pharmakologie 1433.
—, Einfluß des Schlafes auf die 721.
Magenduodenum, Divertikel des 1197.
Magenentleerung 437.
—, ihr Einfluß auf Beschaffenheit des Inhaltes 1139.
Magenerweiterung 1072.
Magenexzitation 1233.
Magenfistel 839.
Magenform 404.
— bei Adrenalin 409.
— bei Gallenkolik 408.
— bei gastrischen Krisen 407.
— bei Hirnanämie 407.
— bei Hypnose 408.
— bei Hysterie 408.
—, Einfluß der Nahrung auf die 604.
— und nervöse Steuerung 406.
— bei Tabes 408.
— bei Tetanie 408.
— und Tonus 406.

Magenfunktionen, Einteilung der 1118.
Magenfunktionsstörungen 1120.
Magengasblase 399.
Magengase 865, 1149.
— des Schweines 977.
Magengeschwüre, peptische 1076.
Mageninhalt, Aciditätsregulierung im 1138.
—, Galle im 1129.
—, Krebssaft im 1145.
—, Bedeutung der Nichtdurchmischung 969.
, organische Säuren 853.
bei Probemahlzeit 840.
des Säuglings (Wasserstoffionenkonzentration) 855.
—, Titrationsverfahren 1136.
Mageninhaltes, Verdünnungskurve des 1126.
Mageninnervation 425.
Magenkapazität, Säugling 1312.
Magenkauer, Nahrungszerkleinerung 49.
Magenmechanismus, pathologische Physiologie des 1118.
—, Einfluß auf Verdauungsvorgänge 969.
Magenmuskulatur, Einfluß der Nahrung auf 602.
Magenneurosen 1164.
Magenoperationen, Heilwirkung 1238.
—, Prinzipien 1200.
—, Sinusbildung 1220.
Magenparasiten 1075.
Magenresektion 1191.
— (kleiner Magen) 839.
Magensaft 839, 853, 968.
—, Verlauf der Absonderung 842.
—, Einfluß der Speise auf Absonderung und Fermentgehalt des 733.
—, Acidität des 736.
—, Ammoniak 847.
von Astacus 90.
-, Gesamtchlorgehalt des 848.
, Chloride als Bestandteil des 1127.
—, Farbe 841.
—, Gefrierpunkterniedrigung 842.
—, Gerinnung vom reinen, beim Menschen 1131.
—, HCl- und Fermentgehalt im Kindesalter 1313.
—, H-Ionenkonzentration843
—, körperfremde Stoffe 864.
Magensaft, Leitfähigkeit des 843.
—, Menge des 841.
—, Milchsäure 847.
—, Neutralisation 850.
—, optische Drehung des 843.
—, organische Substanz 846.
—, osmotischer Druck 842.
—, pathologische Physiologie des 1118.
—, reiner 1123, 1140.
—, reiner, des Menschen 1152.
—, Salzsäurekonzentration 1132.
— des Säuglings, Wasserstoffexponenten des 1604.
—, Säuregehalt 849.
—, Variation der Konzentration im 1138.
Magensaftabsonderung, Einflüsse 861.
—, Störungen der 1074.
Magensaftasche 844.
Magensaftbildung, Pathologie der 1150.
Magensaftfluß als Reaktion bei Austreibungshindernissen 1119.
Magensaftmangel 1162.
— bei Gallensteinleiden 1142.
Magensaftsekretion, Alkohol 1433.
—, Mechanismus der, während der ersten Phase 739.
—, Mechanismus der Anregung während der zweiten (Pylorus-) Phase 742.
—, Wirkung von Organextrakten auf die Pylorusphase der 746.
—, Wirkung von Schleimhautextrakten auf die Pylorusphase der 744.
Magensäure, Konzentrationskonstanz der 1150.
Magenschatten 404.
Magenschleimbestimmung 1158.
Magenschleimhaut, Chlorkonzentrierung in der 1127.
, Reliefbilder der 1169.
—, sekretorische Leitungsfähigkeit 855.
Magenschleimhautfalten, Bewegungsspiel 1146.
Magensediment 1132.
Magensekret, Konzentration des 1138.
—, Mengenkurve des 1125.
—, reines 1123, 1140.
—, Reizbarkeitsvarianten in bezug auf die Sekretkonzentrierung 1153.
—, Variieren seiner Konzentration 1153.
Magensekretion, Einfluß des Adrenalins auf die 741.
—, Wirkung auf den Darm 530.
—, Darmphase der 725, 751.
—, chemische Beeinflussung durch den Dünndarminhalt 727.
— durch Histamin 1132.
— durch Hypnose 1132.
—, psychische 1132.
—, psychische Hemmungen 1133.
—, reflektorische Phase der 719.
—, spontane, bei Versuchstieren 715.
—, Säurebasengleichgewicht in Beziehung zur 1153.
—, Zündsaftphase der 1133.
Magensteine 1084.
Magenstraße 402.
Magensyphilis 1196.
Magentonus 404, 437.
Magentuberkulose 1196.
Magenulcus und Peristaltik 414.
Magenvagotomie 434.
Magenverdauung, Pathologie der 1060.
— (Pferd) 970.
Magenvorhof 382.
Magenwand, Selbstschutz der 1156.
Mahlbewegung im Kiefergelenk 326.
Mahlbiß 338.
Mahldruck beim Kauen 334, 337.
Mahldruckmesser 338.
Mahlzähne 48.
—, Druckfestigkeit 335.
Makrophage Tiere 36.
Maltase, allgemeine Fermentlehre 929.
— im Speichel 693.
Maltose, Chemie 119.
— α und β, Chemie 934.
Mannase bei Helix 95.
Massenwachstum, Körperaufbau des Kindes 1305.
Mastikation 325.
Mastikationsfläche 309.
Mastikatoren 337.
Mästung (Leber) 636.
Meconium, Farbe, Zusammensetzung usw. 1319.
Meconiums, Flora des 1008.
Megaoesophagus 374.
„Mehlnährschaden" beim Säugling 1389.
—, atrophische Form 1390.
Mehlwurm, Masse 90.
Melanoidine, Chemie 233.
Membranellen 12.

Membranen, undulierende 11.
Membrangleichgewicht nach Donnan 240.
Mengenkurve des Mageninhaltes 1154.
Mesenterialarterienthrombose 1094.
Metazoen, Verdauung bei 24.
Meteorismus 504.
— intestinalis 1089.
— peritonealis 1091.
Mikroorganismen, Einfluß auf die Vorgänge im Verdauungstraktus bei Herbivoren 967ff.
— (Vorgänge im Verdauungstraktus) bei erwachsenen Menschen 1027ff.
— im Magen, Säugling 1003.
— in der Mundhöhle des Säuglings 1002.
— und Verdauung beim Säugling 1001ff.
Mikrophage Tiere 25.
Mikuliczsches Syndrom 1111.
Milch, tierische, Zusammensetzung 1360.
Milchaufnahme beim Brustkind 1356.
Milchdystrophie (Säugling) 1378.
Milchnährschaden 1374.
Milchsäure des Magensaftes (Carcinom) 1193.
Milchsäurebacillen im carcinomatösen Magen 1032.
Milchsäurebildung 977, 1149.
Milchsäuregärung im Pferdemagen 973.
Milchsäurevermehrung im Blute des Carcinomkranken 1193.
Millon Hopkins, Reaktion nach 219.
Mineralstoffwechsel beim Säugling 1336.
Mitochondrien 560.
Mitteldarmdrüse 63.
Molaren 310.
Molekelpermeation bei intraplasmatischer Verdauung 65.
Molischsche Probe 245.
Molkenzuckerfieber (Säugling) 1403.
Mollusken, Speicheldrüsen 86.
—, Verdauung 72.
Monoaminosäuren, Chemie 222.
Monosaccharide, Chemie 113.
Monothermie des Säuglings 1401.
Morbus Banti 1271.
Morphin, Wirkung auf den Darm 536.
Motilität des operierten Magens 1199.
Mucine und Mucoide, Chemie 280.
Mucoitinschwefelsäure, Chemie 281.
Mund bei Infusorien 9.
Mundbucht 295.
Mundfeld 11.
Mundhöhle (Kauakt) 295.
—, Muskulatur derselben 296.
—, Vorgänge in der (Verdauung des Säuglings) 1002.
Mundhöhlendrüsen, histologisch 560.
Mundhöhlenflora 968.
Mundkauer 47.
Mundschleimhaut 295.
—, Erkrankungen der 1050.
Mundverdauung 970.
Muschelkieme 27.
Muscheln, Magensekret 92.
Musculus temporalis 298.
Muskelarchitektur des Magens 405.
Muskelkrafteinheit 333, 334.
Muskelmagen der Vögel 620.
Muskeln des Darmes 660.
Muskeltonus des Magens 401.
Mutarotation (Multirotation) der Zucker 115.
Myxödem beim Säugling 1346.
Myxoneurosis intestinalis membranacea 1249.

Nachschlucken, leeres 355.
„Nachsekretion" des Magens 1125.
Nachweis der Verdauung 104.
Nager, Kaninchen, Meerschweinchen, Vorgänge im Magen 978.
Nahrung, Einfluß der, auf Darmbau 660.
Nahrung, Formen der 4.
Nahrungsaufnahme 327, 399.
—, Anpassung des Darmes an die 61.
—, Einfluß der — auf die Gallensekretion 780.
— bei den Metazoen 24.
—, Pathologie der 1048.
—, Raupen 52.
— durch Saugen (vergleichend) 35.
Nahrungsausnutzung 1243.
Nahrungsballen 91.
—, Formung des 17.
Nahrungsbedarf der Frühgeburten 1359.
Nahrungsbeförderung, Pathologie der 1048.
Nahrungsgemisch, Konzentrierung des 1015.
Nahrungsmenge, tägliche, beim Brustkind 1357.
Nahrungsmittel, pflanzliche 968.
Nahrungsmittelfermente, diastatische und proteolytische 974.
Nahrungsvakuole 16.
—, Bildung der 12.
—, Reaktion der 18, 21.
—, sekundäre 17.
Nahrungswahl bei schlingenden Infusorien 10.
— bei strudelnden Infusorien 13.
— bei Rhizopoden 7.
Nasenhöhle, seitliche Stützwände (Kauakt) 301.
Nasenscheidewand 301.
Nausea (und Erbrechen) 441.
— und Speichelsekretion 1105.
Nebennieren des Neugeborenen 1347.
—, Rolle der — in der Ulcusgenese 1177.
Nebennierenauszüge, Wirkung auf den Darm 529.
„Nebenvalenzen" bei Proteinen 257.
Nerven des Schluckapparates 361.
Nervendegeneration, Einfluß auf Speicheldrüsen 589.
Nervendurchschneidung, Einfluß auf Leber 657.
Nerveneinflüsse auf Ulcusbildung 1176.
Nervenreizung, Einfluß auf Sekretbildung (histologisch) 581.
—, Einfluß auf histologische Bildung der Speicheldrüsen 575.
Nervus haemorrhoidalis medius 478.
— pelvicus 478.
— pudendus internus 478.
— sympathicus, Einfluß auf den Wiederkäuermagen 395.
— vagus, Einfluß auf die Wiederkäuermagen 395.
Neugeborene, Analyse von 1303.
—, Gewicht der 1308.
—, Leber des 1317.
Neutralfette, Chemie 162.
Nickhautdrüse des Frosches 568.
Nicotin, Wirkung auf den Darm 535.
Nicotinabusus 409.
„Nucleine", Chemie 269.
Nucleinstoffe, Chemie 269.

„Nucleohiston", Chemie 288.
Nucleoproteide, Chemie 287.
Nucleosid, Fermentchemie 958.
Nucleotide, Fermentchemie 958.
Nucleus caudatus (Schlucken) 366.

Oberflächenspannung des Magensaftes 843.
Oberkiefer, Basalbogen derselben 300.
—, statische Beanspruchung 344.
—, Trägernatur desselben 345.
—, Zahnstellung in dem 299.
Obstipation 494.
—, alimentäre 498.
— vom Ascendenstyp 494.
—, hypotonische 496.
—, proktigene 495.
—, psychogene 499.
—, spastische 496.
—, thyreogene 500.
— vgl. pathologisch 1089.
Obturatio, Darmverlegung 1091.
Oddische Muskulatur 1283.
Oesophagismus 1056.
Oesophagitis 374.
Oesophagus, Atonie des 372, 1057.
—, Stenose des 1057.
—, Verlegung des 1057.
Oesophagusdivertikel 371.
Oesophagusfremdkörper 369.
Oesophagushypotonie 372.
Oesophaguskatarrh 370.
Oesophaguskontraktion 351.
Oesophaguslähmung 372, 1056.
Oesophagusmund, Erweiterung des 354.
Oesophagusmuskulatur 350.
—, Hypertrophie der 376.
Oesophagusnarben 370.
Oesophagusperistaltik 355, 363.
—, primäre 364.
—, sekundäre 364.
Oesophagussensibilität 364.
Oesophagusspasmus 372.
Okkludoren (Gebiß) 346.
Okklusion des Gebisses 306, 308, 310.
Okklusionsebene 311, 316.
Okklusionskurve 304, 316.
Ölkuren bei Gallenleiden 1282.
Ölprobefrühstück 1130.
Opiumwirkung auf den Darm 536.
Organgewichte und Lebensalter 1309.
Organneurosen des Magens 1190.
Organwachstum (Körperaufbau des Kindes) 1305.
Ornithorhynchus, Zähne 49.
Osazonbildung 123.
Osmotischer Druck, Einfluß auf histologische Fixierung 554.
Ovomucoid, Chemie 280.
Oxyaminosäuren, Chemie 227.
Oxydationsprodukte des Gallenfarbstoffes 879.
Oxyglutaminsäure, Chemie 226.
Oxymethylanthrachinone, Wirkung auf den Darm 539.

„Pädatrophie" 1367.
Panethsche Zellen 667.
Pankreas siehe auch Bauchspeicheldrüse.
—, Verhalten bei Achylia gastrica 1163.
—, allgemeiner Bau 592.
—, Ausscheidung körperfremder Substanzen durch das 1470.
—, Fettgewebsnekrose des 1104.
—, Pathologie des 1103.
—, Pharmakologie 1466.
—, Regenerationsfähigkeit des 600.
—, Sekretbereitung 592.
—, äußere Sekretion unter pathologischen Bedingungen 1252.
Pankreasabsonderung, Einflüsse auf die 874.
—, Einfluß der Speise auf die 762.
Pankreasachylie 1253.
Pankreascarcinom 1259.
Pankreasexstirpation 1256.
Pankreasextrakt 1476.
Pankreasfisteln 1260.
Pankreasgangfistel 1260.
Pankreasgangverschluß 1258.
Pankreasgiftfestigkeit 1262.
Pankreaslipase im Blut 1257.
Pankreasnekrose, akute 1254.
Pankreassaft, anorganische Bestandteile 873.
—, Gefrierpunktserniedrigung 871.
—, spezifisches Gewicht 870.
—, Gewinnung von 686.
—, H-Ionenkonzentration 870.
— des Kaninchens 872.
—, körperfremde Stoffe 875.
—, Menge beim Hunde 869.
—, Oberflächenspannung 871.
Pankreassaft, physikalische Eigenschaft und chemische Zusammensetzung 868.
—, Reaktion 870.
Pankreassekretion beim Menschen, allgemeine Physiologie 765.
—, Hemmung der 761.
—, nervöse Hemmung der 775.
—, nervöser Mechanismus der 774.
—, Sekretin als normaler Erreger der 768.
—, Spezifität der Erreger der 763.
—, trophischer Einfluß der Erreger 757.
—, Wirkungsmechanismus der Erreger der 767.
Pankreassteine 1103.
Pankreasvergiftung 1262.
Pankreasverletzungen, subcutane 1261.
Pansen, Anatomisches 381.
—, elektrische Reizung 385.
—, Gase im 984.
—, Mechanik 386.
—, Vorgänge im 982.
Pansen- und Haubengase 1064.
Pansengärungen 983.
Pansengeräusche 385.
Papaverin, Wirkung auf den Darm 538.
Paracaseinbildung 959.
Parachymosin 960.
Paralysatoren des Pepsins 1156.
Paramaecium, Reservefett bei 30.
Paramucine 280.
„Paranuclein" 270.
Parapedese, Leber- 1270.
Parapharyngealraum 297.
Parotis, histologisch 580.
Parorexia 1046.
Parotis, Dauersekretion beim Wiederkäuer 397.
Partikelfresser 4, 25, 63.
Pathologie des Schluckaktes 367.
Pektinvergärer 999.
Pelikan, Darm 45.
Pellagra (Säugling) 1396.
Pendelbewegungen des Darmes 464.
Pentosanverdauung 999.
Pentosen, Bausteine der Nucleoproteide 133.
—, Nachweis 157.
Pepsin im Säuglingsmagen 1314.
—, Spezifität 949.

Pepsin, Vorkommen, Wirkungsbedingungen 950.
Pepsinabgabe an das Blut 1155.
Pepsinarmut im Magen 1155.
Pepsinbereitung, histologisch 612.
Pepsinkraftbestimmungen 1155.
Peptide 248.
—, Identifizierung natürlicher 255.
—, Isolierung von natürlicher 253.
—, Nomenklatur 254.
—, Synthese der 250.
Peptidmodelle, Konkurrenz von Carboxyl-, Hydroxyl- und Aminogruppen in 263.
Peptidasen (Erepsine) 955.
Peptone 247.
Periodontitis (Periostitis alveolaris) 1053.
Periodontium 307.
Peristaltik des ausgeschnittenen Darmes 467.
—, Dehnungs- 416.
— des Magens 410.
— des Magens als Reflex 415.
— des Magens und Nahrung 414.
— und Magensekretion 414.
— der Speiseröhre 356.
Peristom 11.
Permeabilität des Darmes bei Intoxikation 1024.
Perspiratio insensibilis beim Kind 1343.
Pfeil der Muscheln 92.
Pferdemagen, Eiweißverdauung im 975.
—, Gase im 974.
Pflanzen, tierverdauende 102.
Pförtnerkrampf 440.
Pförtnerverengerung, Aciditätskurve bei 1123.
Phagodynamometer 337.
Pharynxparästhesie 369.
Phenol- und Kresolbildung 1036.
Phenolphthalein, Wirkung auf den Darm 542.
Phosphatide, Chemie der 169.
Phosphaturie bei Magensaftfluß 1144.
Phosphormucoide 280.
Phosphorproteine 272.
Physosterin 198.
Physostigmin, Wirkung auf den Darm 532.
Pica 1046.
Pictou cattle disease 1102.
Pigmentbildung der Leber 655.
Pilocarpin und Binnennetz der Darmzellen 681.
— und Binnennetz, Wirkung auf den Darm 532.
—, Einfluß auf Darmepithelien 678.
—, Einfluß auf Magendrüsen 623, 627.
—, Wirkung auf Pankreas 595.
—, Einfluß auf Sekretbereitung (Parotis) 580.
Pilocarpinspeichel 1430.
Pilze als Tierfänger 103.
Pips (Pellicula) 1054.
Pleiochromie (Galle) 893.
Pleurobranchaea, Sekretionsperioden 85.
Podophyllum, Wirkung auf den Darm 539.
Polycholie 892.
„Polymerisation“ (Eiweißkörper) 258.
Polypeptide s. Peptide 252.
Polyphagia 1046.
Polysaccharasen 100.
Polysaccharide 113, 155.
Porphyrine in der Galle 881.
Prämolaren (Kauakt) 310.
Probefrühstück nach Ewald-Boas 852.
Probemahlzeit 840.
Probemahlzeitverfahren 1133.
Probemittagsmahlzeit 852.
Prodentie 309.
Proenzymgranula 83.
Progenie 308.
Prokinase 952.
Prolamine 274.
„Prosthetische Gruppe“ 269.
Protamine, Eigenschaften der 278.
—, allgemeines und Konstitution 275.
Proteasen, Spezifität 943.
— bei Wirbellosen 93, 97.
Proteide 268, 287.
—, Verdauung 958.
Proteine siehe Eiweißkörper, Chemie der 214 ff.
Proteinoide 214, 282.
„Proteosen“ 214.
Prothesenträger, Kauleistung bei denselben 340.
Protozoen, Verdauungssäfte 77, 81.
Psalidodontie 308.
Psalter, Anatomisches 383.
—, Füllung und Entleerung 392, 394.
—, Mechanik 387.
Psalterrinne 383.
Pseudonucleine 272.
Ptyalin, Bildung des 564.
— im Speichel 693.
Ptyalismus 822, 1155.
Puffermischungen in Verdauungssäften von Wirbellosen 98.
Pulsionsdivertikel 1188.
— des Oesophagus 371.
Pulsvarianten der sekretorischen Erregbarkeit des Magens 1122.
Pylorus 420, 724.
—, Fettreflex des 424.
Pylorusdrüsen und Brunnersche Drüsen 751.
Pylorusinsuffizienz 440, 1131, 1194.
Pyloruskrampf 423.
Pylorusring, Resektion des 1218.
Pylorusreflexe 421.
Pylorusschluß 420.
Pylorussekret 850.
Pylorusspasmus 415, 440, 1371.
Pylorussphincter, Tonus des 439.
Pylorusstenose 415, 1188.
Pyloruszone des Magens 603.

Quellung, Theorie der 241.
Quetschdruck beim Kauen 309, 335.

Rachitis, Acidose 1420.
—, Konstitutionsmoment 1417.
—, Mineralstoffwechsel 1420.
Rattenrachitis 1334.
Raupen, Nahrungsaufnahme 52.
Raphe pterygomandibularis 296.
Reaktion und Darmbewegung 527.
— des Säuglingsstuhles 1321.
Recurrens (Schluckakt) 361.
Reflexe auf den Darm 463.
Regurgitation 373, 1049.
Reizbarkeitsänderungen des Magens 1153.
Reizleitungssystem am Magen 1173.
Reizung, elektrische, des Darms 466.
Reservestoffe bei Paramaecium 30.
— bei Rhizopoden 22.
Resorption (Darmzotten) 661.
— des Nahrungsfettes bei Pankreatitis 1257.
— bei Wirbellosen 89.
Restkörper bei der Amylasewirkung 931.

Reticuline 285.
Reusenapparat bei Infusorien 10.
Rhizopoden, Nahrungsaufnahme 4.
Rhodangehalt des Speichels 831.
Richtersches Gesichtsdreieck 311.
Ricinusöl, Wirkung auf den Darm 540.
Rinderhornform des Magens 406.
Ringmuskulatur, Oddische 1288.
Robben (Nahrungsaufnahme) 42.
Rohbisse und Endbisse 332.
Röntgenspectroskopie, Chemie der Kohlehydrate 152.
Röntgenstrahlen (Schädigung der Leber) 1459.
„Rotationsdispersion", Chemie der Kohlehydrate 115.
Rückbiß 315, 317, 346.
Rückenmark, Defäkationsakt 480.
Rückwärtskauer und Aufwärtskauer 325.
Ructus 395, 1066.
„Ruhesekretion" der Magendrüsen 712.
Rülpsen 1066.

Sacharase 927.
Salipyrin (choleretische Wirkung) 1445.
Salzdiathese 1416.
„Salzfieber" im Kindesalter 1401.
Salzsäure, Bildung der (Magen) 620, 624.
—, Disposition der, im Magen 1135.
— im Pferdemagen 973.
Salzsäureabsonderung 856.
„Salzsäuredefizit" 113.
Sandfresser 40.
Sanduhrmagen 409.
—, funktioneller 1188.
Sarracenia und Darlingtonia tierverdauende Pflanzen 105.
Saugakt 1311.
Sauginfusorien 14.
Säuglinge, Ernährungsstörungen der (Vergiftung durch Amine) 1023.
—, Speichel des 825, 1002.
—, Verdauungsvorgänge beim 1001.
Säuglingsnahrung, Verwendung der Mehle 1014.
Säurebasengleichgewicht bei Ulcus 1187.
„Säurebeschwerden" 1139.
Säurebildungsvermögen des Magens 1122.
Säuredrüsen von Schnecken 80.
Säuren der Sekrete bei tierverdauenden Pflanzen 107.
„Säurereflex" 1163.
— vom Darm aus 1119.
— des Pylorus 423.
Scheinfütterung 839.
Schellack- und Harzsteine des Magens 1197.
Scherenbiß 308.
Schilddrüse und Darmsaftsekretion 1439.
— (Glykogenarmmachen der Leber durch) 1452.
—, Jodgehalt der 230.
— der Neugeborenen 1346.
Schilddrüsenauszüge, Wirkung auf den Darm 529.
Schläfenmuskel s. M. temporalis 298.
Schleim bei Nahrungsaufnahme 34.
Schleimbildung im Magen 1157.
Schleimhautreliefuntersuchung bei Gastritis 1159.
Schleimhautsekretionsneurose (Magen) 1158.
Schleimspeicheldrüsen der Säugetiere 573.
Schleimspeicheldrüsen der Vögel 571.
Schleimstoffe 152.
Schleimzellen des Magens 616.
— der Mundhöhlendrüsen 567.
Schlinger 63.
— (Nahrungsaufnahme) 38.
Schlingerkot 332.
Schlingmechanismus 350.
Schlingstörungen 1049.
Schluckakt 348.
—, buccopharyngealer 354.
—, fortgesetzter 355.
—, oesophagealer 355.
—, Pathologie 367.
Schluckanfang 350.
Schluckapparat, Innervation 361.
Schluckatrium 353.
Schluckautogramme 352.
Schluckbahn 349.
—, periphere 364.
Schluckbewegung 349.
Schluckdruck, buccopharyngealer 353.
Schlucken 348.
Schluckgeräusche 351.
Schluckmasse 352, 354.
Schluckmuskeln 348.
Schluckmuskellähmung 367.
Schluckperiode, buccopharyngeale 354.
Schluckreflex 360, 368.
Schluckstörungen 367.
Schlucktheorien 348, 353.
Schluckventrikel 353.
Schluckwelle 363.
Schlund bei Infusorien 10.
Schlundrinne 402.
—, vgl. Speiserinne 382.
Schmerztypen bei Ulcus 1174.
Schneidezahnführungsebene 317.
Schuppentier, Kaumagen 50.
„Schutzkolloid" 235.
Schwefel, bleischwärzender 229.
—, Wirkung auf den Darm 542.
Schwefelbleiprobe 228.
Schwefelwasserstoffvergiftung 1040.
Schweinemagen, bakterielle Vorgänge im 977.
Schweinespeichel 978.
Schweinsberger Krankheit 1101.
Schwerkraft, Wirkung beim Schluckakt 358.
Seestern (Nahrungsaufnahme) 37.
—, Vorverdauungsraum 44.
—, Verdauung 71.
Seide, Bestandteile der 286.
Seidenspinner (Nahrungsaufnahme) 51.
Sekretausstoßung und Sekrettransport (Pankreas) 599.
— und Sekrettransport (Speicheldrüsen) 585.
Sekretbereitung der Schleimzellen 567.
Sekretcapillaren 586.
— der Magendrüsen 625.
Sekrete, ikterische Verfärbung der 1266.
Sekretgranula der Protozoen 77.
Sekretin, Wirkungsweise 1253.
Sekretininjektion, Einfluß auf Pankreas 598.
Sekretion, Histologie der 559.
— des operierten Magens 1199.
—, Methoden zur Erforschung der 690.
—, morphostatische und morphogenetische 83.
Sekretionserregung der Magendrüsen vom Pylorus aus 725.
„Sekretionskurven" 1122.

Sekretionsparoxysmen des Magens 1119, 1154.
Sekretionsreize für die Pankreassekretion 754.
Sekretionssteigerung, Mechanismus der, der Speicheldrüsen 702.
Sekretionsstörungen des Pankreas 1252.
Sekretionsverhältnisse bei Magencarcinom 1192.
Sekretkonzentrierung, Variation der (Magen) 1150.
Sennesblätter, Wirkung auf den Darm 539.
Seröse Zellen der Mundhöhlendrüsen 577.
Sialorrhöe 822.
Sipunculus, Darmform 63.
— (Nahrungsaufnahme) 40.
Sitosterin 198.
Skelettine 286.
Skorbut im Kindesalter 1334.
—, abortive Form (Säugling) 1393, 1395.
Sodbrennen 1139.
Soor 1002.
Spasmophilie, Abhängigkeit von den Jahreszeiten 1421.
Spasmus des Magens 409.
Specauschawurzel 1440.
Speesche Kurve 310.
Speichel, Aceton 838.
—, Alkalität des 692.
—, pathologische Bestandteile 835.
—, unorganische Bestandteile 834.
—, Gallenbestandteile 838.
—, Gasgehalt des 834.
—, Gefrierpunktserniedrigung 825.
—, spezifisches Gewicht 822.
—, Harnsäure 836.
—, Harnstoff 836.
—, H-Ionenkonzentration 692, 824.
—, elektrische Leitfähigkeit 826.
—, Menge 820.
—, Milchsäure 838.
—, organische Substanz 830.
—, osmotischer Druck 826.
—, Reaktion des 822.
—, aktuelle Reaktion 692, 824.
—, Rhodankalium 831.
— des Säuglings 1002.
— des Säuglings, Zusammensetzung und Reaktion 1311.
—, Veränderungen des 1054.
—, äußeres Verhalten 820.
— der Wiederkäuer 983.
Speichel, Zucker 837.
—, Zusammensetzung des 826.
Speichelabsonderung, Erreger der 690.
— (Einwirkung verschiedener Gifte) 1105.
—, Vermehrung 822.
—, Verminderung 822.
Speichelasche 827, 834.
Speichelcapillaren 586.
Speicheldrüsen, Adrenalin 1432.
—, Anpassungsfähigkeit der — an die Art des Erregers 694.
—, Arbeit beim Menschen 693.
—, Bedingungen für die Arbeit der 699.
—, Unterbindung der Ausführungsgänge 591.
—, Ausführwege der 583.
—, Eserin 1430.
—, Veränderungen nach Fistelanlegung 591.
—, Gaswechsel in den 710.
— Helix 86.
—, Hemmung der Sekretion 703.
—, Einfluß des Hungers 574.
—, histophysiologisch 562.
—, Innervation der 695.
—, doppelte Innervation der 699.
— der Insektivoren 564.
—, Bedeutung des „Milieu interne“ für die Tätigkeit der 706.
—, Muscarin 1431.
—, zentrifugale Nerven der 694.
—, zentripetale Nerven der 697.
—, Einfluß der Nervendurchschneidung 589.
—, Pilocarpin 1430.
— von Schnecken 80.
— und innere Sekretion 1109.
—, sekretorische und vasomotorische Erscheinungen in den 703.
—, Stoffwechsel in den 709.
—, Tätigkeit der 689.
Speicheldrüsenfunktion, pathologische 1105.
Speichelfermente 693.
Speichelfistel 820.
— nach Glinski 683.
Speichelfluß 1106, 1155.
Speichelkörperchen 820.
Speichelmucin 830.
Speichelsekretion, antilytische 1116.
Speichelsekretion, antiparalytische 1116.
— bei Atmungsbehinderung 1113.
—, paralytische 1113.
—, Bedeutung der parasympathischen Nerven für die 701.
— beim Wiederkäuer 391, 394, 397.
—, Zentren der 698.
Speiseaufnahme, Einfluß der — auf die Pankreassekretion 754.
Speisen, Schichtung der 403.
Speiserinne 386.
—, Funktion bei jungen Tieren 394.
— der Wiederkäuer 382.
Speiseröhre, Druckverhältnisse 360.
—, Ringmuskulatur der 348.
— des Säuglings 1312.
— der Wiederkäuer 382.
Speiseröhrenanatomie 372.
Speiseröhrencarcinom (Schluckakt) 370.
Speiseröhrenentzündung 370.
Speiseröhrenerweiterung 374.
Speiseröhrenhypotonie 372.
Speiseröhrenlähmung 372.
Speiseröhrentonus 357.
Sphincter ani externus 477.
— ani internus 477.
— antri pylorici 410.
— bulbi duodeni 1219.
— cardiae 360.
— ileocoecalis 458.
Sphincterinnervation 436.
Spinnen als Außenverdauer 59.
Splanchnicotomie 432.
Splanchnicus und Magen 431.
Splanchnicusreizung 435.
Spongosterin 197.
Spritzvorgang, buccopharyngealer 356.
Stärke, diastat. Abbau 154.
—, Abbau zu Trisaccharid 143.
— und Glykogen 932.
Stärkeabbau im Pansen 984.
Stärkeverdauung im Pferdemagen 972.
— im Schweinemagen 977.
Stauungsgallenblase, hypertonische 511.
—, hypo- oder atonische 511.
Stechapparate (Nahrungsaufnahme) 57.
Stellasterin 196.
Stenose- oder Widerstandsperistaltik 415.
Sterilität des Dünndarms 994.

Sterine 183.
Sternzellen der Leber 629.
Stigmastanol 200.
Stigmasterin 199.
Stirnnasenpfeiler 301.
Stoffwechsel, Grundzüge und Besonderheiten im frühen Kindesalter 1294.
— der Ernährung im frühen Kindesalter 1294.
—, intermediärer, beim Säugling 1329.
—, Physiologie des, im frühen Kindesalter 1294.
Stomach stagger 1102.
Stomatitis und Speichelfluß 1106.
Strudelapparate (Nahrungsaufnahme) 29.
Stuhl, Flora des, bei künstlicher Ernährung 1008.
. aktuelle Reaktion des 1012.
— des Säuglings, Farbe des 1320.
„Subdyspeptisches Stadium" 1003.
Submaxillaris, histologisch 573.
Submaxillarsekretion und Wiederkauakt 388.
Suctorien 14.
Superacidität bei beginnendem Carcinom 1142.
—, Definition der 1139.
— durch Tabakmißbrauch 1142.
—, Vorkommen 1141.
Supersekretion des Magens 1123.
Suspensoiden, Diffusion von 234.
Syalophagia 1155.
Sympathicus des Magens 429.
— und Magen 425, 434.
— und Speichelsekretion 1115.
Sympathicusspeichel 829.
Symphyse des Unterkiefers (Kauakt) 304.
Syringomyelie (Schluckstörung) 368.

Tabakrauchen, Einfluß auf Rhodangehalt des Speichels 832.
Taurin, Beziehung zu Cystin 228.
Taurocholsäure 1442.
Temperaturoptimum der Verdauungsenzyme wechselwarmer Tiere 98.
Tenesmus 1098.
Tentakel der Suctorien 14.
Tetanie, accidentelle (Kindesalter) 1421.
—, Alkalosis 1425.
—, durch Dimethylguanidinvergiftung 1423.
—, manifeste (Kindesalter) 1421.
— und Rachitis 1422.
— und innere Sekretion (Kind) 1423.
Tetanus (Schluckstörung) 368.
Thebain, Wirkung auf den Darm 538.
Thiopentose aus Hefe 120.
Thymus, Bedeutung für das Kind 1348.
Tierhaarbezoare, fetale 1086.
Tierverdauende Pflanzen, Systematisches über 102.
„Titration der Indicatorlösung" (Magensaft) 1134.
Tollwurm (Lyssa), Zungenspitze der Fleischfresser 1054.
Tonus des Oesophagus 356.
Tonusfunktion des Magens 405.
Tonusschwankungen des Dickdarms 455.
— des Magens 419.
Traktionsdivertikel 371.
Transversalband des Magens 410.
Trinken, fortgesetztes (Schluckakt) 355.
Trypsin, Spezifität 949.
—, Vorkommen, Wirkungsbedingungen 951.
Tuberculum articulare im Kiefergelenk 305, 320.
— articulare des Kiefergelenkes, Fehlen desselben beim Neugeborenen 306.
Tumoren des Magens 1195.
Turbellarien, Verdauung 71.
—, Darm 43.
Tryptophanreaktion 1194.
Tyramin, Wirkung auf den Darm 531.

Überernährung, partielle (Säugling) 1374.
Überfütterung des Kindes mit Fett 1386.
Ulcus 1165ff.
—, Anatomie des 1168.
, Beschwerden bei 1173.
bei chronischer Bleivergiftung 1178.
carcinom 1189.
—, „juxtapylorischer" 1167.
—, Komplikationen des 1187
— im MECKELschen Divertikel 1186.
Ulcus, maximalsekretorischer 1172.
—, Motilität des Magens bei 1173.
—, Nische bei 1169.
—, Pathogenese des 1174.
—, Penetration des 1169.
— pepticum jejuni 1233.
—, Prädilektionsstellen des 1168.
—, Proteinkörpertherapie des 1190.
—, Röntgenbefund 1169.
—, Schmerztypen 1174.
— bei Tabes 1178.
— nach Verbrennungen 1178.
—, sekretorische Verhältnisse bei 1172.
Ulcusbehandlung 1190.
Ulcusgenese, traumatische, mechanische, thermische Momente 1185.
— und Infektion 1181.
—, konstitutionelle Momente 1185.
—, Rolle vom chemischen fermentativenStandpunkt aus 1179.
Ulcuskrankheit ohne Ulcus 1189.
Ulcusperforation 1188.
Unterernährung an der Brust 1368.
Unterkiefer, konstruktiver Aufbau 302.
, Basalbogen derselben 301.
, Bewegung desselben in der Jugend 306.
, funktionelle Struktur 299.
, Hebelnatur desselben 343.
—, konstruktives Verhalten 298.
des Neugeborenen 304.
—, Ruhehaltung desselben 308.
—, Seitwärtsbewegung des 319.
—, statische Beanspruchung 344.
, Vor- und Rückwärtsbewegung des 315.
—, Zahnhöckerstellung 322.
—, Zahnstellung in dem 318.
Unterkieferführung 317, 320.
Unterkieferkinematik 312.
Urnahrung 25.
Urobilin (Urobilinogen) in der Galle 881.
Urobilinogen- und Urobilingehalt der Galle 900.
Urstoffe des Wassers 25.
Utricularia, tierverdauende Pflanze 105.

„Vagotonie“ 1142.
Vagus des Magens 429.
— und Magen 425.
—, Rami oesophagei 361.
—, Eingriff am, zur Ulcuserzeugung 1176.
Vaguskerne und Brechakt 443.
Vaguskühlung und Peristaltik 435.
Vagusreizung, Einfluß auf Magendrüsen 627.
Vakuole, Empfangs- 9.
Vakuolenhaut 11, 16, 21.
„Vakuolenschleim“ 17.
Valvula Bauhini Insuffizienz 504.
Vampyrellen (Nahrungswahl) 8.
„Vasodilatin“ 745.
Verdauung außerhalb des Körpers 56.
—, extraplasmatische 24.
—, intraplasmatische 65.
— bei Metazoen; vgl. physiol. 24.
—, parenterale 59.
—, vergleichend patholog. Physiologie 1045.
Verdauungsapparate der höheren Tiere und des Menschen 103.
—, Systematisches 103.
Verdauungsdrüsen, funktionelle Anatomie und Histophysiologie 547.
—, Gewinnung reinen Sekretes der 682.
—, Hyperfunktion 1243.
Verdauungsenzyme, Art der 106.
— wechselwarmer Tiere, Temperaturoptimum 98.
Verdauungsinsuffizienz, chronische 1335.
Verdauungskammern der Magenschleimhaut 1119.
Verdauungssäfte, physikalische Eigenschaften und chemische Zusammensetzung unter normalen und abnormen Bedingungen 819.
Verdauungssekret, Galle als 778.
Verdauungsvorgänge bei Protozoen 15.
—, Ablauf der — (Säugling) 1001.
„Verdünnungskurve“ des Mageninhaltes 1126.
„Verdünnungssekretion“ 851, 1138.
Verkehrslinien der Zahnhöcker 318.
„Verschlucken“ 367.
Verweilsondenmethode 1120.
Viskosität der Proteine 241.
Vitalfärbung 569.
Vital- und Supravitalfärbung 556.
Vitaminbildung durch Bakterien 1042.
Vitamine, antirachitische Eigenschaften 1418.
Vitelline 272.
Vögel, Abschlingen bei 1050.
— (Nahrungsaufnahme) 42.
Vogelmagen (Darmkanal) 50.
Vorbiß 315.
„Vorflutniere“ im frühen Kindesalter 1342.
Vormagen 970.
—, Fremdkörper in dem 1065.
—, motorische Störungen des 1062.
— als pathologische Erscheinung 374.
—, Störungen im Chemismus des 1064.
— der Wiederkäuer, Mechanik 385.
— der Wiederkäuer, Vorgänge 980.

Wachs, chinesisches 168.
Wachse 166.
Wachstumsgeschwindigkeit im Kindesalter 1302.
Walfische, Nahrungsaufnahme 31.
Walrat (Wachs) 169.
Wangenfettpfropf 297.
Wärmebildung der Leber, Pharmakologie 1457.
Wassergehalt des Neugeborenen 1342.
— des Stuhles beim Säugling 1320.
Wasserhaushalt im frühen Kindesalter 1341.
Wasserstoffionenkonzentration des Magensaftes 736.
— im Mageninhalt 1134.
—, Einfluß der, auf die physikalischen Eigenschaften der Proteine 239.
— im Speichel 692.
Wiederkauakt 388.
Wiederkaubissen, Bildung u. Aufsteigen 388.
Wiederkauen 379.
—, Bedeutung 396.
—, Innervation 396.
—, Wille, Einfluß auf das 396.
Wiederkäuer, bakterielle Vorgänge im Darm von 993.
Wiederkäuer, Enddarmflora 997.
—, Pathologie der Magenverdauung bei 1060, 1066.
—, Speichel der 983.
Wiederkäuermagen, Anatomisches 381.
Wirbellose, Verdauung der 24.
—, Verdauungssäfte der 77.
Würmer, Verdauung 74.
Wurzelhaut der Zähne 307.

Zahnachsenneigung 304.
Zahnbeläge vergl. Physiol. 1053.
Zahnbögen 310.
Zahnbogenkurve 304.
Zahncaries vergl. Physiol. 1052.
Zähne, Befestigung derselben 307.
—, Belastung 341.
—, Einordnung beim Durchbrechen 323.
—, Überbelastung 346.
—, Zusammenspiel derselben 308.
Zahnersatz, künstlicher 346.
Zahnhöckerstellung und Artikulation 322.
Zahnreihen, Klaffen derselben beim mahlenden Kauen 325, 331.
— der Pferde 1048.
Zahnstellung, statische, Bedingtheit derselben 342.
— im Oberkiefer 299, 318.
— im Unterkiefer 302.
Zahnwalfisch (Darm) 45.
Zangenbiß 308, 317.
Zein 274.
Zellafter (Cytopyge) 20.
Zellkerne, Versilberung von, in mikroskopischen Präparaten 290.
Zellschlund bei Flagellaten 9.
Zentren, autonome (Schluckakt) 365.
Zirkulärspasmen (Ulcus) 173.
Zirkumvallation 5.
Zone, adorale, Nahrungsaufnahme bei Protozoen 12.
Zoosterine 183.
Zotten des Darms 661.
Zubiß 345.
Zucker, aktive, Nomenklatur 131.
—, Essigsäure-Halogenwasserstoffester 121.
—, Hydrazinderivate 122.
—, isomere Formen 114.
— der 2- und 3-Kohlenstoffreihe, dimolekulare Formen 117.

Zucker, Methylierung 119.
—, Methylierung zwecks Strukturaufklärung 140.
—, Nomenklatur 114.
—, Oxo-Cyclo-Desmotropie 116.
—, quantitative Bestimmung 158.
—, Reduktion zu Alkoholen 124.
—, stickstoffhaltiger 146.
—, Synthese 128.
—, rationelle Strukturbezeichnung 119.
Zuckeranhydride 143.
„Zuckerfieber“ (Säugling) 1401.
Zuckerphosphorsäuren 119.
Zungenatrophie 1054.
Zungenbein 297.
Zungenbeinmuskeln 297.
Zungenbelag, vgl. Physiol. 1053.
Zungendrüsen des Frosches 567.
— der Reptilien 571.
Zungenrückengeschwür, vgl. Physiol. 1054.
Zweienzymtheorie der Amylase 936.
Zwerchfell und Brechakt 444.
—, Rolle beim Wiederkauen 389.
Zwerchfellatmung des Säuglings 1321.
Zwölffingerdarm, Austritt der Galle in den 803.
Zyklose, Plasmaströmung bei Ciliaten 16.
Zymogen-Emulgierungs-Adsorptionstheorie 919.

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig.

LANE MEDICAL LIBRARY

To avoid fine, this book should be returned on or before the date last stamped below.

JUN 22 28

MAY 12 1934

NOV -6 1939

JAN 16 1940

F31 Bethe, A. 68375
B56 Handbuch der normalen
v.3 und pathologischen
1927 Physiologie.

NAME DATE DUE

Dr. Blomfield JUL -5 1928
Dock MAR 6 '30
Nelson Haviland OCT 1 1931
J.T. Baumbergen MAR 13 1954
Dr. Blomfield NOV 16 1959
Stearns JAN 16 19

G E STECHERT & Co
(ALFRED HAFNER)
NEW YORK